普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

药剂学

主编　田燕　于莲

清華大學出版社

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学专业、护理专业、药品营销与管理专业用

药剂学

主编 田燕 于莲

清華大學出版社
北京

内 容 简 介

本书共分 17 章，基本上按剂型编排，将胶囊剂单独作为一章介绍，增加了滴丸剂和小丸剂。其目的在于通过本课程学习，能够掌握药剂学的基本概念；掌握各类药物剂型和制剂的基本理论、基本性质和特点；熟悉各类剂型的处方组成和体内外质量评价指标；掌握主要制剂的制备工艺。为今后从事各类药学工作，合理用药、正确分析和解决各类剂型和制剂在实际工作中应用奠定基础。

图书在版编目（CIP）数据

药剂学/田燕，于莲主编．—北京：清华大学出版社，2011.8
（普通高等教育"十二五"规划教材·全国高等医药院校规划教材）
ISBN 978-7-302-26375-3

Ⅰ．①药…　Ⅱ．①田…　②于…　Ⅲ．①药剂学—医学院校—教材
Ⅳ．①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 157305 号

责任编辑：王　华
封面设计：嘉玮伟业
责任校对：王淑云
责任印制：

出版发行：清华大学出版社　　**地　　址**：北京清华大学学研大厦 A 座
http://www.tup.com.cn　　**邮　　编**：100084
社　总　机：010-62770175　　**邮　　购**：010-62786544
投稿与读者服务：010-62776969，c-service@tup.tsinghua.edu.cn
质 量 反 馈：010-62772015，zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn
印 装 者：
经　　销：全国新华书店
开　　本：185×260　**印　张**：26　　**字　　数**：690 千字
版　　次：2011 年 8 月第 1 版　　**印　　次**：2011 年 8 月第 1 次印刷
印　　数：3000
定　　价：59.80 元

产品编号：040009-01

全国高等医药院校药学类及相关专业规划教材建设成员单位

（按拼音排序）

安徽省立医院
安徽医科大学
安徽医学高等专科学校
北华大学
北京大学
北京理工大学
北京天坛医院
滨州医学院
长春职业技术学院
长治医学院
成都医学院
成都中医药大学
赤峰学院
重庆医科大学
重庆医药高等专科学校
大连大学
大连医科大学
第二军医大学
第三军医大学
福建省漳州卫生职业学院
福建医科大学
复旦大学
广东药学院
广东医学院
广西医科大学
贵阳中医药大学
桂林医学院
哈尔滨商业大学
哈尔滨医科大学
海南医学院
河北医科大学
黑龙江中医药大学
湖北中医药大学
湖南中医药大学
华南理工大学
怀化医学高等专科学校
吉林大学
吉林医药学院
佳木斯大学
江苏联合职业技术学院
九江学院
兰州大学
辽宁大学
辽宁卫生职业技术学院
辽宁医学院
辽宁中医药大学职业及技术学院
牡丹江医学院
南昌大学
南方医科大学
南京医科大学
南京中医药大学
内蒙古医学院
宁夏医科大学
齐齐哈尔医学院

青岛市市立医院
青海卫生职业技术学院
青海医学院
山东大学
山东药品食品职业学院
山东中医药高等专科学校
山西医科大学
陕西中医学院
上海交通大学
沈阳药科大学
沈阳医学院
首都医科大学
四川大学
苏州大学
泰山医学院
天津生物工程职业技术学院
天津医科大学
天津医学高等专科学校
天津中医药大学
潍坊医学院
温州医学院
无锡卫生高等职业技术学校
武汉大学
武汉理工大学
武汉生物工程学院
西安交通大学
西南大学
厦门大学
厦门医学高等专科学校
新疆医科大学
徐州医学院
烟台大学
郑州大学
中国药科大学
中国医科大学
中南大学
中山大学

编者名单

主　编　田　燕　于　莲

副主编　韩翠艳　刘玉雯　韩　丽

编　者（以姓氏笔画为序）

于　莲　佳木斯大学

田　燕　大连医科大学

史亚军　陕西中医学院

刘玉雯　福建医科大学

刘红梅　哈尔滨医科大学

李　岩　新疆医科大学

张　磊　九江学院

陈　军　南京中医药大学

陈立江　辽宁大学

赵永星　郑州大学药学院

韩　丽　成都中医药大学

韩翠艳　齐齐哈尔医学院

曾爱国　西安交通大学

翟光喜　山东大学药学院

前 言

PREFACE

药剂学是研究药物剂型的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术科学。任何药物在临床使用前都必须制成适合于患者的安全、有效、稳定、使用方便的给药形式，即剂型。剂型不同，给药方式不同，药物的疗效和毒副作用均有所不同。随着药学科学的不断发展，人们对于药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等生物药剂学特征以及药物的作用机制有了进一步的认识，从而为制备安全、有效的制剂和选择合理的给药途径提供了理论依据。在临床应用时，以药物动力学为工具，根据患者的生理病理情况进行给药方案设计和剂量调整，指导临床合理用药，是临床药师的重要任务。

本教材是为了适应高等学校药学专业的办学方向，适应21世纪药学专业人才培养的需要而编写的。药剂学发展到今天，已经形成了一系列分支学科，如“工业药剂学”、“生物药剂学”、“药物动力学”、“药用高分子材料学”、“物理药剂学”、“临床药学”等。根据编写人员多年从事药剂学等教学和教材编写工作的经验，对教学内容进行重组，做到教材基本内容的条理清晰。本书共分17章，基本上按剂型编排，将胶囊剂单独作为一章介绍，增加了滴丸剂和小丸剂这一章。其目的在于通过本课程学习，使学生能够掌握药剂学的基本概念，掌握各类药物剂型和制剂的基本理论、基本性质和特点，熟悉各类剂型的处方组成和体内外质量评价指标，掌握主要制剂的制备工艺。为今后从事各类药学工作，合理用药、正确分析和解决各类剂型和制剂在实际工作中的应用奠定基础。

参加编写的人员大多数是多年从事药剂学教学与科研工作，具备丰富教学经验的中青年教授、副教授。由于本书涉及内容广泛，虽经全体编者反复修改，但由于水平和能力有限，错误和不妥之处恳请广大读者提出宝贵意见。

主编

2011年5月

目录

CONTENTS

第1章 绪　　论

学习要求

1. 掌握药剂学、剂型、制剂等常用术语、药典的概念及药物剂型的分类方法。
2. 熟悉部颁标准及药物剂型对药物作用的影响。
3. 了解药剂学的任务及其他国家的药典。

第1节 概　　述

一、基本概念

1. 药剂学的概念　药剂学（pharmaceutics）是研究药物剂型的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术科学。它是以药用剂型和药物制剂为研究对象，以用药者获得理想的药品为研究目的，而去研究一切与药物原料加工成制剂成品有关内容的科学。药物是一类具有一定的药效、作用于机体后能产生一定的生理药理活性、具有防病治病作用的特殊物质，由化学合成、中药材提取或生物技术制得的各种原料药一般是粉末状、结晶状或者浸膏状，不能直接用于临床，必须将它们加工成为具有一定形状和性质的，可供临床使用的形式。

2. 剂型的概念　适合于疾病的诊断、治疗或预防的需要而制备的不同给药形式，被称为剂型（dosage form），如溶液剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂、气雾剂等。将原料药设计制备成为剂型，有利于充分发挥药效、减少毒副作用、便于使用与保存。根据药物的使用目的不同，同一药物可以制成不同的剂型，例如对乙酰氨基酚可制成注射剂用于静脉给药，也可以制成片剂供口服给药，还可以制成栓剂直肠给药。

3. 制剂的概念　不同剂型的给药方式不同，其结果使药物在体内外的行为也不同。各种剂型中都包含有许多不同的具体的给药品种，称为药物制剂（pharmaceutical preparation），简称制剂。也就是按照一定的剂型要求制成的最终供用药对象使用的药品统称为制剂，如对乙酰氨基酚片、维生素C注射液、红霉素眼膏剂等。

4. 其他概念　研究制剂的理论和制备工艺的科学称为制剂学（pharmaceutical engineering）。应当说明的是，按照医师处方专为某一患者调制的并指明具体用法、用量的制剂称为方剂，方剂一般是在医院药剂科调制的。研究方剂的调制理论、技术和应用的科学称为调剂学。

二、药剂学的分支学科

近几十年来，在物理、电子、生命、材料、化工、信息等现代科学领域的发展和推动下，药剂学与生命科学更紧密的结合起来，药剂学的内容大大拓宽与发展，衍生与形成了若干具有代表性研究领域和方向的分支学科，成为以多门学科的理论为基础的综合性应用技术科学。

1. 物理药剂学

（1）概念：物理药剂学（physical pharmacy）是以物理化学原理、方法和手段，研究药剂学中有关处方设计、制备工艺、剂型特点、质量控制等内容的学科，亦称物理药学。

（2）研究内容：从20世纪50年代开始，物理药剂学逐渐发展起来，它主要揭示药物与制剂的共性，用各种化学的以及物理的变化规律与机制来指导药剂学实践。例如应用化学动力学原理和方法研究药物制剂稳定性；应用溶出速率与扩散原理设计缓释制剂；应用表面化学及络合物化学阐明化学药物的增溶与助溶机制等。物理药剂学的出现使药剂学由简单的剂型制备迈向了科学化和理论化。近年来物理化学的理论和方法在药剂学的应用日渐增多，对物理药剂学的发展起到了进一步的促进作用。

2. 生物药剂学

（1）概念：生物药剂学（biopharmaceutics）是研究剂型和制剂中的药物用于机体后在体内的转运代谢规律与影响这些规律的因素，阐明药物的剂型因素和用药对象的生理因素与药效之间关系的科学。它着重于药物的体内过程，强调药物剂型与药物制剂的生物学意义以及以人为本的原则，是20世纪60年代以后迅速发展起来的药剂学分支学科。

（2）研究内容：生物药剂学往往借助于测定药物及其代谢产物在体内的吸收、分布、代谢和排泄全过程中的变化，研究“药物在体内的命运”规律。借助测定生物利用度等手段来判断药物制剂的生物等效性，并利用综合的资料设计合理的剂型、处方与给药方案，指导如何科学地改进制剂质量和创造新剂型。

3. 药物动力学

（1）概念：药物动力学（pharmacokinetics）是20世纪30年代开始提出的，但在60年代才普遍为人们所重视。它是采用数学的方法，研究药物在体内的动态行为及其量变规律的学科。

（2）研究内容：药物动力学具体研究药物在体内的存在位置、数量（或浓度）随时间推移的变化过程，以及药物在体内的经时过程与药效之间关系。药物动力学是药剂学、药理学和临床医学结合而形成的一门药剂学分支学科。对指导制剂设计、剂型改革、安全合理用药以及改造药物结构与新药设计提供量化的控制指标，是研究药物及其制剂在体内变化的重要工具学科。

4. 工业药剂学

（1）概念：工业药剂学（industrial pharmacy）是研究药物制剂工业生产的基本理论、工艺技术、生产设备和质量管理的科学，也是药剂学重要的分支学科。

（2）研究内容：工业药剂学的基本任务是研究和设计如何将药物制成适宜的剂型，并能批量生产出品质优良、安全有效和服用方便的药物制剂，以满足医疗与预防需要。

5. 药用高分子材料学

（1）概念：药用高分子材料学（polymers in pharmaceutics）系研究剂型和制剂处方中常用的合成和天然高分子材料的结构、制备、物理化学特征及其功能与应用的科学。

（2）研究内容：药剂学中常用的高分子材料的基本理论结构、物理化学性质、性能及用途，并能应用这些基本知识来理解和研究高分子材料在一般药物制剂、控释制剂及缓释制剂等剂型中的应用。

6. 临床药剂学

（1）概念：临床药剂学（clinical pharmacy）是以患者为对象，研究合理、有效、安全用药等与临床治疗学紧密联系的新学科，亦称临床药学。临床药剂学的出现，使药师在药学实践中从主要以“药品为目标”的传统观点转移到主要以“患者为目标”的新观点，可使药剂工作者直接参与对患者的治疗活动，有利于提高临床治疗水平。

（2）研究内容：临床药剂学是从治疗人体疾病观点出发来认识药品的一门应用科学。其主要研究内容包括：提供特定患者所需药品的情报（药效、毒性等）；临床用制剂和处方的研究；药物制剂的临床研究和评价；药物制剂生物利用度研究；药物剂量或血药浓度的临床监控；药物配伍变化及相互作用的研究等。

三、药剂学的任务

药剂学的基本任务是将药物制备成适宜疾病的治疗、预防或诊断的药品，药剂学的宗旨是制备安全有效、质量稳定及可控、使用方便的药物制剂。在设计药物的剂型时，除了要满足医疗需要外，还必须综合药物性质、制剂的安全性、有效性和稳定性以及生产、使用、携带、运输和贮存等各方面全面考虑。药剂学的具体任务可分述如下：

1. 研究药剂学的基本理论　药剂学基本理论主要指药物配制的相关理论：① 利用稳定性理论进行制剂处方设计，并确定产品有效期；② 利用粉体学相关理论，指导固体制剂的单元操作；③ 利用流变学相关理论，评价乳剂、混悬剂、软膏剂等的质量；④ 利用片剂压缩成形理论，指导片剂制备。

可见，药剂学基本理论的研究，对完善和丰富剂型设计的原理，改进制剂的生产技术，开发新剂型、新制剂和新型给药系统及提高产品质量都具有重要的指导意义。

2. 研究开发新剂型和新技术　随着医药学相关科学技术的进步、人们生活水平的提高及疾病谱的改变，传统剂型如普通的片剂、注射剂、液体制剂及外用制剂等，已不能完全满足临床高效、长效、低毒、速释、缓释、控释、定位和靶向释放等要求。因此，开发新剂型是药剂学的一个重要任务及研究热点。

固体分散体技术、包合物技术和微粉化技术对提高难溶性药物的溶解度，从而在提高该类药物制剂的生物利用度及临床效果方面起到了良好的作用。目前，微乳、微球、脂质体、脂质纳米粒等微粒体系，成为改变药物理化性质及生物学性质的制剂新剂型与新技术，并进行着广泛的研究。

3. 整理与开发中药现代制剂　中医药历经数千年而不衰，至今在医疗保健中仍发挥着重要的作用，是我国宝贵的遗产。在中医药基础理论指导下，运用现代科学技术和方法，在继承、整理、发扬中药传统剂型，如丸、散、膏、丹、胶、露、酒等基础上，现已开发了20多种中药新剂型，如注射剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、栓剂、气雾剂等，提高了中药的疗效，扩大了临床的应用范围。但中药大多为复方制剂、成分复杂，中药新剂型和新品种研究与开发仍是今后药剂学的一项重要任务。

4. 研究与开发生物技术药物制剂　生物技术的发展为新药的研制开创了一条崭新的道路，它们与化学药物、中药（天然药物）一起，成为寻找新药的3条主要途径。基因、核糖核酸、酶、蛋白质、多肽、多糖等生物技术药物普遍具有活性强、剂量小、治疗各种疑难病症的优点，但存在分子量大、稳定性差、吸收性差、半衰期短等问题。

因此，目前临床上应用的生物技术药物制剂大多为注射用冻干粉针，有些品种应用顺应性差，还存在较大的安全性风险。研究开发既克服生物技术药物自身不足又使用方便的非注射给药途径生物技术药物新剂型与新品种，是药剂学领域的研究热点与艰巨任务。

5. 研究开发药用新辅料　药物制剂中除主药外，还有各种辅料，剂型不同所需辅料也不相同，

辅料在制剂中发挥着多方面的作用：如制剂形态的形成，使制备过程顺利进行，提高药物的稳定性，调节药物的作用或改善生理要求及患者顺应性等。① 在液体药物制剂中，泊洛沙姆、磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等的出现为静脉乳的制备提供了更好的选择；② 在固体药物制剂中，羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚维酮（PVPP)、交联羧甲基纤维素钠（CCNa)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)等超级崩解剂解决了片剂崩解度与溶出度的问题；微晶纤维素、可压性淀粉的出现使粉末直接压片实现了工业化；③ 在注射剂中，聚乳酸（PLA)、乳酸羟基乙酸共聚物（PLGA）等体内可降解辅料的出现使注射剂的作用时间大大延长，开发了每 1～3 个月用药一次的新型长效缓释注射剂；④ 在皮肤给药制剂中，氮酮（Azone）增强药物皮肤渗透性，是目前皮肤制剂中重要的促渗剂。

因此，辅料的研究和开发在药物制剂领域中的位置日益重要，特别是制剂新剂型及新技术对辅料的依赖性就更强。可以说，没有优质的辅料就没有优质的制剂。尽管目前药用辅料的种类很多，但有些由国外生产，价格昂贵。如利用聚乙二醇—二硬脂酰磷脂酰乙醇胺（PEG-DSPE）制备的阿霉素隐形脂质体，具有逃避单核-吞噬细胞吞噬的功能（隐形)，使药物在血液中浓度显著提高，循环时间显著延长；在心脏中分布的浓度显著降低，从而降低对心脏的毒副作用；同时瘤重抑制率均显著高于普通脂质体给药组的瘤重抑制率。但 PEG-DSPE 的售价约为 6000 元 · g^{-1}，如此高成本，无法进行工业化生产。因此，开发满足制剂新剂型与新技术的各种功能性辅料将直接关系着药物制剂的发展水平。

6. 研究和开发新型制药机械和设备 制药机械和设备是实现制剂生产工业化及制剂新剂型与技术研究的重要工具。生产设备的发展方向是制剂生产向封闭、高效、多功能、连续化和自动化发展。

在制剂研究中，利用高压乳匀机制备纳米脂质体、纳米乳和纳米粒提高难溶性药物的生物利用度或实现药物的靶向等正在发挥重要影响。

固体制剂生产中使用的流化床制粒机（也称一步制粒机)，在一台机器内可完成混合、制粒、干燥甚至包衣，与传统的挤出制粒相比，减少了设备种类（挤出制粒需要槽型混合器、摇摆式制粒机、干燥箱等)，大大缩短工艺过程，减少了物料与人接触的机会；高效全自动压片机，使片剂的质量和产量大大提高。

综上所述，制剂新剂型与新技术、制剂辅料及制剂设备三足鼎立，是制剂发展不可缺少的重要支撑。

四、药物的传递系统

药物传递系统（drug delivery system，DDS）的概念出现在 20 世纪 70 年代初，80 年代开始成为制剂研究的热门课题。90 年代以来，由于分子药剂学、生物药物分析、分子生物学和细胞生物学、高分子材料学及系统工程学等科学的发展、渗入以及新技术的不断涌现，使 21 世纪成为药物制剂向系统工程制品发展的 DDS 新时代。

1. 缓释、控释制剂 常规制剂如片剂和注射剂，常常需一日数次给药，使用不便。而且血药浓度波动大，称为“峰谷”现象。影响药物的安全性和有效性。缓释制剂用药后能在较长时间内持续释放药物以达到长效作用。药物释放主要是一级速度过程。可减少给药次数，降低血药峰谷现象，提高药物的有效性和安全性，这是药物传递系统发展的初期阶段。

20 世纪 60 年代以来大量新型高分子材料进入药剂领域，推动了药物控释剂型的发展，这些高分子材料以不同方式组合到制剂中，起到控制药物的释放速率、释放时间以及释放部位的作用。一般说来药物能在设定时间内自动以设定速度释放（一般恒速或接近恒速释放)，使血药浓度长时

间恒定维持在有效浓度范围的制剂被称为控释制剂。缓释和控释给药系统（sustained-release and controlled-release drug delivery systems）是发展最早及最快的DDS，亦称缓释、控释制剂。

2. 靶向制剂　大多数药物以常规剂型给药后，药物并不是只输送到发挥药理作用的受体部位，而是分布到全身各组织、器官，只有少量药物到达作用部位。药物只有到达作用部位才能发挥疗效，分布到其他部位的药物往往引起毒副作用。例如抗癌药物在杀灭癌细胞的同时也杀灭了正常细胞。脂质体、微囊、微球、纳米囊、纳米球等载体系统可以将药物有目的地传输至某特定组织或部位，被称为靶向制剂（targeting drug system，TDS）。将药物制成靶向制剂，可以提高药效，降低毒副作用，提高药品的安全性、有效性和患者的顺应性。

3. 经皮吸收制剂　经皮吸收制剂被美国食品药品管理局（FDA）批准作为新药，从此药物的经皮传递系统（transdermal drug delivery system，TDDS）得到了迅速发展。经皮给药血药浓度平缓，比较安全，没有肝脏首过效应，但一般药物经皮吸收量有限，难以达到有效治疗浓度，因此应该选择适宜的药物、适宜的经皮吸收促进技术和适宜的制备技术。

4. 黏膜给药系统　存在于人体各腔道的黏膜，以往主要作为局部用药部位。近年来黏膜作为全身吸收的给药途径越来越受到重视，特别是口腔、鼻腔和肺部3种途径的给药，对避免胃肠道对药物的破坏、避免药物对胃肠道的刺激性、避免药物的首过效应具有重要意义。口腔、鼻腔、肺部、结肠、直肠等都可作为黏膜给药系统（mucosal drug delivery system）的给药部位。

5. 脉冲式与自调式给药系统　随着时辰药理学研究的深入，发现人的机体、组织、细胞对药物敏感性具有周期节律差异。这种情况下，能够根据人体的生物节律变化特点，按照生理和治疗的需要而定时定量释放药物的给药系统，近年来受到普遍重视。如脉冲给药系统、择时给药系统，已取得了较好效果。自调式释药系统（self-adjusted system）是一种依赖于生物体信息反馈，自动调节药物释放量的给药系统，如根据糖尿病患者血糖浓度的变化控制胰岛素释放的DDS。

五、药剂学的发展

1. 国外药剂学的发展

（1）古代药剂学的发展：国外药剂学发展最早的是埃及与巴比伦王国（今伊拉克地区），大约公元前1552年的著作《伊伯纸草本》记载有散剂、硬膏剂、丸剂、软膏剂等多种剂型，并有药物的处方和制备方法等。罗马籍希腊人格林（Galen，公元前201～前131年）被西方各国认为是药剂学的鼻祖，在他的著作中记述了散剂、丸剂、浸膏剂、溶液剂、酒剂等多种剂型，人们称之为"格林制剂"。1843年发明了模印片，1876年发明了压片机，使压制片剂得到迅速发展。1886年发明了安瓿，从此注射剂得到了迅速发展。19世纪西方工业化发展使药品生产走出医生的诊所和个体生产者的作坊，进入工厂规模化生产，以剂型和制备为中心的药剂学也成为一门独立学科。

（2）近代药剂学的发展

1）20世纪50年代：物理化学的理论应用于药剂学，建立了剂型的形成与制备理论，如药物制剂稳定性、溶解理论、流变学、粉体学等，药剂学进入了用化学和物理化学基础来设计、生产和评价剂型，并用客观体外科学指标评定质量的时代。

2）20世纪60～70年代：药品质量的评定从体外论证扩展到体内。药物体内过程的研究表明，药物在体内经历吸收、分布、代谢和排泄过程；体内血药浓度的经时过程、生物利用度以及药效学的研究结果表明，药效不仅与药物本身的化学结构有关，而且与药物的剂型有关，甚至在一定条件下剂型对药效具有决定性影响。生物药剂学和药物动力学的发展为新剂型的研究开发提供了理论依据。新辅料、新工艺和新设备的不断出现，也为新剂型的制备、制剂质量的提高奠定

了十分重要的物质基础。

3）20 世纪 80 年代：药剂学又向临床质量评定方向前进而进入临床药剂学时代。以患者为对象，从治疗疾病观念出发来认识药品。研究合理、有效与安全用药，应用现代科学知识指导临床正确选择和合理应用药物疗法，临床药剂学的出现使药剂工作者直接参与对患者的药物治疗活动，符合医药结合的时代要求。

2. 国内药剂学的发展

（1）古代药剂学的发展：我国中医药的发展历史悠久，商代（公元前 1766 年）已经使用的汤剂，是应用最早的中药剂型之一。夏商周时期的医书《五十二病方》、《甲乙经》、《山海经》中已有汤剂、丸剂、散剂、膏剂及药酒等剂型的记载；在东汉张仲景（142～219 年）的《伤寒论》和《金匮要略》中记载有栓剂、洗剂、软膏剂、糖浆剂等十余种剂型。唐代颁布了我国第一部、也是世界上最早的国家药典——《新修本草》。宋代编制的《太平惠民和剂局方》是我国最早的国家制剂规范，比英国最早的局方早 500 多年。明代著名药学家李时珍（1518～1593 年）编著了《本草纲目》，其中收载药物 1892 种，剂型 61 种，附方 11096 则。这充分体现了中华民族在药剂学的漫长发展过程中曾经做出了重大的贡献。

（2）近代药剂学的发展

1）19 世纪初：国外医药技术对我国药剂学的发展产生了一定的影响，如引进一些技术并建立了一些药厂，将进口的原料药加工生产成片剂、注射剂等制剂。但总体规模较小、水平较低、产品质量较差。1949 年以后我国的医药事业有了飞速发展，1950 年确定的在优先发展原料药以解决“无米之炊”的基础上发展制剂工业的方针，促进了我国的医药工业的迅速发展。

2）改革开放以来：我国在药物新剂型、新制剂、新辅料、新技术的研发方面取得了很大进展。在药用辅料的研究方面，先后开发出粉末直接压片用辅料——微晶纤维素、可压性淀粉，黏合剂聚维酮，崩解剂羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、薄膜包衣材料聚丙烯酸树脂系列产品、优良的表面活性剂泊洛沙姆等。在生产技术及设备方面，空气净化技术与 GMP 的实施使注射剂的质量大大提高；新型辅料和高速旋转压片机的应用使粉末直接压片技术得到了广泛的应用；在制粒技术方面广泛应用流化制粒、高速搅拌制粒、喷雾制粒技术，提高了固体制剂的产量和质量。在新剂型的研究方面，逐步缩小与国际水平的差异，一批缓释、控释制剂、经皮吸收制剂的新产品上市；脂质体、微球、纳米粒等靶向给药系统的研究取得很大进展；蛋白质、多肽等生物技术制剂的不同给药系统的研究正在深入发展。

3）20 世纪 80 年代以来：药剂学在我国临床药学越来越受到医学和药学工作者的重视。临床药师在药物制剂的生物利用度研究、临床用制剂和处方研究、药物制剂的临床研究和评价、血药浓度和药物剂量的临床监控，以及药物配伍变化及相互作用研究等方面发挥了重要作用。

第 2 节 药 物 剂 型

一、药物剂型的重要性

1. 剂型的种类 剂型是为适应诊断、治疗或预防疾病的需要而制备的不同的给药形式，是药物的传递体，将药物输送到体内发挥疗效。

目前临床可以使用的剂型是相当丰富的。《中国药典》（2010 年版）二部附录“制剂通则”中规范了 31 种剂型。分别以 1A-1V 条列出说明，这 31 种剂型分别是：片剂、注射剂、酊剂、栓剂、

胶囊剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、眼用制剂、丸剂、植入剂、糖浆剂、气雾剂、粉雾剂、喷雾剂、膜剂、颗粒剂、口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂、散剂、耳用制剂、鼻用制剂、洗剂、冲洗剂、灌肠剂、搽剂、涂剂、涂膜剂、凝胶剂、贴剂。

另外《中国药典》(2010年版)一部附录"制剂通则"中还收录了锭剂、煎膏剂、滴丸剂、合剂、酒剂、流浸膏剂与浸膏剂、膏药、露剂、茶剂等中药剂型。这些已基本上包括了目前国际市场流通与临床使用的常用药品制剂，但尚未包括目前发展中的一些新剂型，如脂质体、微囊、微球、纳米粒等。

同时有些重要剂型，如片剂，以包衣区分，可分为素片、糖衣片、肠衣片、薄膜衣片等，若以释药和起效快慢衡量，可分为普通片、溶液片、分散片、缓释与控释片等。总之，目前剂型的种类是多种多样的，用来保证临床上各种情况下的用药需要。

2. 剂型的重要性 任何药物，只有选择适宜的剂型并在体内外有关试验中达到合格标准，才能作为药品供临床使用。适宜的药物剂型可以发挥良好的药效，剂型的重要性有：

(1) 剂型可改变药物的作用性质：大多数药物改变剂型后作用性质不变，但有些药物制成不同剂型可改变作用性质。如硫酸镁口服剂型用作泻下药，但5%硫酸镁注射液静脉滴注，能抑制中枢神经，具有镇静、解痉作用；又如依沙吖啶(ethacridine，即利凡诺)1%注射液用于中期引产，0.1%～0.2%溶液局部涂抹有杀菌作用。

(2) 剂型可以改变药物的作用速度：剂型不同，可使药物的作用速度不同，如注射剂、吸入气雾剂等起效快，常用于急救；丸剂、缓控释制剂、植入剂等作用缓慢，属于长效制剂。医师可以根据疾病治疗的需要选用不同作用速度的剂型。

(3) 改变剂型可以降低或消除药物的毒副作用：氨茶碱治疗哮喘的效果很好，但具有引起心跳加快的毒副作用，若制成缓释、控释制剂可以保持血药浓度平稳，避免血药浓度的峰谷现象，降低药物的毒副作用；若制成栓剂则可以消除这种毒副作用。

(4) 有些剂型可产生靶向作用：含有亚微粒子结构的静脉注射剂，如脂质体、微球、微囊、纳米粒等进入血液循环系统中，容易被单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬，从而浓集于肝、脾等脏器，起到肝、脾的被动靶向作用。

(5) 有些剂型会影响疗效：片剂、颗粒剂、丸剂等固体剂型的制备工艺不同会对药物的疗效产生显著的影响。如一些难溶性难吸收的药物，在加工成制剂的过程中，采用微粉化或者固体分散技术增加药物的溶解度和溶出速度，则能增加疗效。药物晶型、药物粒子大小不同，也可以直接影响药物的释放，从而影响药物的治疗效果。

二、药物剂型的分类

常用剂型有40余种，其分类方法有多种，主要有4种，现分述如下：

(一) 按给药途径分类

药物剂型的选择与给药途径密切相关。人体有二十余个给药途径，如口腔、舌下、颊部、胃肠道、直肠、子宫、阴道、尿道、耳道、鼻腔、咽喉、支气管、肺部、皮内、皮下、肌内、静脉、动脉、脊髓腔、皮肤、眼部等。每一种给药途径在发挥药效方面都有其特点，对剂型也有一定要求。药物剂型必须与给药途径相适应，如皮肤给药多用液体制剂、软膏剂、贴剂；注射剂在使用时必须选择液体制剂，包括溶液剂、乳剂、混悬剂等；直肠给药应选择栓剂；眼结膜给药途径以液体、半固体剂型最为方便；口服给药可以选择多种剂型，如溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、胶囊剂、片剂等。

这种分类方法将给药途径相同的剂型作为一类，与临床使用紧密结合。一般可分为：

1. 经胃肠道给药剂型 是药物制剂经口服后进入胃肠道，起局部或经吸收后发挥全身作用的剂型。常用的有散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、乳剂、混悬剂等。容易受胃肠道中的酸或酶破坏的药物一般不能采用这类简单剂型。通过口腔黏膜吸收发挥作用的剂型不属于胃肠道给药剂型。

2. 非经胃肠道给药剂型 是除口服给药途径以外的所有其他剂型，这些剂型可以在给药部位起局部作用或被吸收后发挥全身作用。

（1）注射给药剂型：主要有静脉注射、肌内注射、皮下注射、皮内注射及腔内（如关节腔、脊髓腔）注射等多种注射途径。

（2）皮肤给药剂型：施用于皮肤的剂型分为两大类，一类是局部用药，如外用溶液剂、洗剂、搽剂、软膏剂、硬膏剂、糊剂、贴剂等。还有一类属于经皮给药系统，贴于皮肤表面可使药物透皮吸收入血，持久缓和地发挥全身作用。

（3）呼吸道给药剂型：上呼吸道给药的有滴鼻剂、喉头喷雾剂等，经下呼吸道至肺泡吸收的剂型有气雾剂、粉雾剂等，可迅速发挥全身作用。

（4）黏膜给药剂型：如滴眼剂、眼膏剂、滴鼻剂、含漱剂、口含片、舌下片、颊内使用的薄型片剂、贴剂，可用于眼、鼻腔和口腔黏膜等，起局部作用或经黏膜吸收发挥全身作用。

（5）腔道给药剂型：腔道给药的剂型主要有栓剂、阴道片、气雾剂、泡腾片、滴耳剂、滴鼻剂及滴丸等，可用于直肠、阴道、尿道、鼻腔、耳道等。

（二）按物理形态分类

这是纯粹按物理外观来分类的方法。这种分类方法具有直观、明确的优点，由于每种外形类别在其处方设计、生产工艺、质量检查、贮存保管以及临床应用方面都有其特点，所以这种分类方法对药品的设计、生产、检验、保存与应用都很有利。一般可分：

1. 固体剂型 包括散剂、丸剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、膜剂等。

2. 半固体剂型 包括软膏剂、凝胶剂、糊剂等。

3. 液体剂型 包括溶液剂、芳香水剂等各种液体制剂，以及注射剂等。

4. 气体剂型 如气雾剂、喷雾剂等。

（三）按分散系统分类

这种分类方法便于应用物理化学的原理来阐明各类制剂特征，但不能反映用药部位与用药方法对剂型的要求，甚至一种剂型可以分到几个分散体系中。

1. 溶液型 药物以分子或离子状态（质点小于 1nm）分散于分散介质中所形成的均匀分散体系，也称为低分子溶液，如芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、酯剂、溶液型注射剂等。

2. 胶体型 包括高分子溶液和溶胶剂两类，如胶浆剂、涂膜剂等。其分散物质的粒径一般都在 1～100 nm 范围内，高分子胶体溶液属于均相的热力学稳定系统，而溶胶剂则为非均相系统，属于热力学不稳定体系。

3. 乳剂型 油类药物或药物油溶液以液滴状态分散在水性分散介质中，或药物水溶液以液滴状态分散在油性分散介质中所形成的非均相分散体系，如口服乳剂、静脉注射乳剂、部分搽剂等。

4. 混悬型 固体药物以微粒状态分散在分散介质中所形成的非均相分散体系，如合剂、混悬剂等。

5. 气体分散型 液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中所形成的分散体系，如气雾剂等。

6. 微粒分散型 是指粒子介于胶体型和粗粒子分散型之间的、粒径一般在 0.01～20μm 之间的分散类型。属于这一类型的有近年来发展的微囊、微球、脂质体、纳米制剂等。

7. 固体分散型 固体药物以聚集状态存在的分散体系，如片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂等。

(四) 按制法分类

这种分类方法不能包含全部剂型，故很少使用。

1. 浸出制剂　是用浸出方法制成的剂型（流浸膏剂、酊剂等）。

2. 无菌制剂　是用灭菌方法或无菌技术制成的剂型（注射剂等）。

剂型的任何分类方法均有其局限性和相对性，各有其优缺点。因此，本书根据医疗、生产实践、教学等方面长期沿用的习惯，采用综合分类的方法。

第3节　药典与管理规范简介

一、药典

1. 药典的概念　药典（pharmacopoeia）是一个国家记载药品标准、规格的法典。一般由国家药典委员会组织编辑、出版，并由政府颁布、执行，具有法律约束力。药典收载的品种是那些疗效确切、副作用小、质量稳定的常用药品及其制剂，并明确规定了这些品种的质量标准，如含量、熔点、鉴别、杂质的限度以及试验方法和所用试剂等。在制剂通则中还规定了各种剂型的有关标准、检查方法等。

2. 药典的作用　药典在保证人民用药的安全有效、促进药物研究和生产上起到重要作用。一个国家的药典反映了这个国家的药品生产、医疗和科学技术的水平。由于医药科技水平的不断提高，新的药物和新的制剂不断被开发出来，对药物及制剂的质量标准要求也更加严格，所以药品的检验方法也在不断更新，因此各国的药典都需要经常修订。在新版药典中不仅增加新的药品品种，而且增设一些新的检验项目或方法，同时删除一些有问题的药品。在新版药典出版前，往往由国家药典委员会编辑出版增补本，以利于新药和新制剂在临床的应用，这种增补本与药典具有同样的法律效力。

3. 中华人民共和国药典　简称《中国药典》，其中收载的品种是医疗必需、临床常用、疗效肯定、质量稳定、副作用小、我国能工业化生产，并有较完善的质量分析标准。

(1) 出版时间

1) 1953年版：新中国成立后，1953年颁布了第一部《中国药典》(1953年版)，收载各类药品531种。

2) 1963年版：1963年颁布的《中国药典》(1963年版)，把《中国药典》分为一、二两部，一部专门收载中药，二部收载化学药品、抗生素、生物制品及其制剂，共收载中西药品1310种。

3) 1977年版：1977年版中共收载中西药品1925种，并增加了气雾剂、冲剂、滴丸剂和滴耳剂等剂型。

4) 1985年版：在1985年版中，共收载中西药品1489种，并且所收载品种的质量标准均有一定程度提高，如药品的理化鉴别增加了薄层扫描法、高效液相色谱法、紫外分光光度法、红外分光光度法、荧光分析法和原子吸收分光光度法等。

5) 1990年版：在1990年版中共收载中西药品1751种，并分别于1993年和1996年出版了配套的《药典注释》和《临床用药须知》，为《中国药典》(1990年版)提供了重要的参考资料。

6) 1995年版：在1995年版中共收载中西药品2375种，新增品种641种，并增加了搽剂、颗粒剂、口服液和缓释制剂等剂型，其中收载的品种有较大的更新，检验的项目和方法也日趋科学，对制剂的检验标准也更加严格。口服固体制剂必须进行溶出度试验的品种由1990年版的44种增加到128种。

7) 2000年版：2000年版药典共收载中西药品2691种，新增品种399种，修订品种562种，

新增附录 37 个，修订附录 63 个，现代分析手段在 2000 年版药典中得到了进一步的应用。

8）2005 年版：2005 年版药典开始分为一、二、三部，共收载中西药总数 3214 种，其中一部收录中药材、饮片和中成药；二部收录化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料；三部收录生物制品。

9）2010 年版：目前正在实施的是《中国药典》（2010 年版），仍分为一、二、三部，共收载中西药总数 4567 种。

（2）构成：《中国药典》主要由凡例（药典的总说明）、正文、附录（包括制剂通则和通用的检查方法）和索引 4 部分组成。

4. 国外药典 世界上约 38 个国家有自己的药典，如美国药典（Pharmacopoeia of the United States，简称 USP），现行版为《美国药典 34/国家处方集 29》(《USP 34-NF 29》)；英国药典（BP），最新版为 2011 版（BP 2011）；日本药典（JP），现行版为《第十六版改正日本药局方》（JP 16）。联合国世界卫生组织（WHO）为了统一世界各国药品的质量标准和质量控制方法，于 1951 年出版了第 1 版《国际药典》（Pharmacopoeia Internationals Ⅰ，Ph. Int. Ⅰ）。1967 年出版了第 2 版（Ph. Int. Ⅱ），1971 年又出版第 2 版补充本。现行《国际药典》第 3 版，分 5 卷相继出版。《国际药典》可供各国编纂药典作参考标准。还有马丁代尔（Martindale）药物大典，亦用得比较广泛。

二、药品标准

《中华人民共和国药品标准》简称《国家药品标准》，由国家食品药品监督管理局编纂并颁布实施，过去称为《部颁药品标准》。《国家药品标准》对收载药品的生产、经营、使用、管理、检验提供法律依据。

国家药品标准收载以下几类药品：① 国内创新品种；② 药典收载过而现行版未列入的疗效肯定、国内几省仍在生产、使用药品；③ 以前由省、自治区和直辖市的卫生部门批准和颁发的，称之为地方性药品标准的品种。国家食品药品监督管理局（SFDA）对其中临床常用、疗效确切、生产地区较多的品种进行质量标准的统一修订，并入到国家药品标准，取消了地方标准。

三、 处方药与非处方药

1. 处方 指医疗和生产部门用于药剂调制的一种重要书面文件。处方分为以下几种：

（1）法定处方：国家药品标准收载的处方。它具有法律的约束力，在制备或医师开写法定制剂时均需遵照其规定。

（2）医师处方：医师对患者进行诊断后针对特定患者的特定疾病而开写给药剂科的有关药品、给药量、给药方式、给药天数以及制备等的书面凭证，具有法律、技术和经济上的意义。

（3）协定处方：指根据医院内部或某一地区医疗的具体需要，由医师与医院药剂科协商制定的处方，它适合于常用药物的大量配制和贮备。

2. 处方药与非处方药 《中华人民共和国药品管理法》规定了国家对药品实行处方药与非处方药的分类管理制度，这也是国际上通用的药品管理模式。

（1）处方药：处方药（prescription drug 或 ethical drug）必须凭执业医师或执业助理医师的处方才可调配、购买，并在医生指导下使用的药品。处方药可以在国务院卫生行政部门和药品监督管理部门共同指定的医学、药学专业刊物上介绍，但不得在大众传播媒介发布广告宣传。

（2）非处方药：非处方药（nonprescription drug）不需凭执业医师或执业助理医师的处方，消费者可以自行判断购买和使用的药品。非处方药由专家遴选，由国家食品药品监督管理局批准并公布，主

要是用于治疗各种消费者容易自我诊断、作为治疗的常见轻微疾病。在包装上，必须印有国家指定的非处方药专有标示。非处方药在国外又称为“可在柜台上买到的药物”（over the counter，OTC），目前OTC已成为全球通用的非处方药的简称。处方药和非处方药不是药品本质的属性，而是管理上的界定。无论是处方药还是非处方药都是经过国家药品监督部门批准的，其安全性和有效性是有保障的。

四、管理规范

1. GMP（good manufacturing practice） 即药品生产质量管理规范。GMP是药品生产过程中，用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套系统的、科学的管理规范，是药品生产和管理的基本准则。适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序，也是新建、改建和扩建医药企业的依据。药品是特殊的商品，推行和实施GMP认证制度的目的是使药品符合所期望的质量要求与标准。推行GMP是保证人民用药安全有效的重要保证，可以从整体上提高我国制药企业的素质。目前我国正在分阶段、分品种、分剂型逐步全面实施GMP认证。到2000年底，我国血液制品生产企业、药品粉针剂生产企业、大容量注射剂生产企业以及近几年新建的生产企业已经全部按GMP组织生产。

2. GLP（good laboratory practice） 即药物非临床研究质量管理规范。药物的非临床研究是指非人体研究，亦称为临床前研究，用于评价药物的安全性，在实验室条件下，通过动物试验进行非临床（非人体）的各种试验，包括单次以及多次给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、各种刺激试验、依赖性试验以及与药品安全性的评价有关的其他毒性试验。我国的《药品非临床研究质量管理规范》于1999年发布并于1999年11月1日起施行。

3. GCP（good clinical practice） 即药物临床试验管理规范。药品临床试验是指任何在人体（患者或健康志愿者）进行的药品系统性研究，以证实或揭示试验药品的作用及不良反应等。制定GCP的目的在于保证临床试验过程的规范，结果科学可靠，保证受试者的权益并保障其安全。

学习重点

药剂学是研究药物制剂的处方设计、基本理论、制备工艺、质量控制与合理应用的综合性应用技术科学。药物剂型是药物在临床使用前必须制成适合于医疗或预防疾病应用的形式，如片剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂等。药品、制剂、调剂、中成药、辅料、处方药、非处方药、特殊药品及新药是药剂学中常用术语。药典是一个国家规定药品质量规格、标准的法典。由国家组织药典委员会编纂，并由政府颁布施行，具有法律的约束力。现行版药典是《中国药典》（2010年版）分一部、二部和三部。药物的剂型分类方法有4种：按形态分类、按分散系统分类、按给药途径分类和按制备方法分类。

思 考 题

1. 药剂学和药典的概念是什么？
2. 药物剂型按分散系统分为几类？
3. 试述药物剂型对药物作用的影响。

（田 燕）

第2章 药物制剂的稳定性

学习要求

1. 掌握药物制剂稳定性的概念和研究目的；影响药物制剂降解的因素及稳定化方法；新药申请药物稳定性的试验方法及药物制剂有效期的确定。

2. 熟悉药物制剂的物理、化学和微生物学稳定性。

3. 了解药物制剂的化学动力学；固体药物制剂稳定性的特点及其降解动力学的有关理论。

第1节 概述

一、概述

1. 稳定性的概念 有效性、安全性和稳定性是对药物制剂的基本要求，而稳定性又是保证药物有效性和安全性的基础。药物制剂的稳定性（stability）指药物在体外的稳定性，制备的药品应在一定时间内保持制备时所规定的药品质量标准，从而保证药品从生产到患者使用期内不变质。药物制剂稳定性的研究可以用来预测和确定药物制剂的有效期，这在制剂产品开发中是十分重要的。

2. 稳定性评价的方面 美国药典记载的药物制剂的稳定性有5个方面：物理稳定性、化学稳定性、微生物学稳定性、药效学（therapeutic）稳定性、毒理学（toxicological）稳定性，其中，药效学稳定性和毒理学稳定性是最重要的，然而目前还缺少对这两种稳定性做出定量评价的方法，且这两种稳定性与化学、物理和微生物学稳定性密切相关，因此，人们往往从物理、化学和微生物学稳定性3个方面评价和研究药物制剂的稳定性。

3. 稳定性研究的任务 研究药物制剂稳定性的任务，就是探讨影响药物制剂稳定性的因素与提高制剂稳定性的措施，通过研究药物制剂稳定性的试验方法，制定药品的有效期，保证药品的质量，为新产品提供稳定性因素。

二、药物制剂的物理化学稳定性

（一）物理稳定性

药物及其制剂的物理稳定性主要表现在外观性状、均匀性、有效性3个方面。如药物的外观变色，混悬剂中药物颗粒结块、结晶生长，乳剂的分层、破裂，胶体制剂的老化，片剂崩解速度、

溶出速度的改变，注射剂的澄明度下降等。在物理变化中经常出现时滞，如在溶液中析晶现象时滞可长达数月之久。物理变化中变化速度与温度的关系很少符合 Arrhenius 规律，研究药物的物理稳定性，主要从制剂中主药的物理变化和药物制剂的物理变化两个方面进行。

1. 制剂中主药的物理变化

（1）晶型变化：许多有机药物存在多晶型现象，其影响药物制剂的稳定性。

1）晶型的种类：多晶型是由于晶体晶格结构的不同所致。不同的多晶型具有不同的能量，当外界的温度、湿度、压力等条件改变时，药物的晶型之间有可能发生变化，晶型的转变可能导致药物物理化学性质发生较大的变化。晶型分为稳定型、亚稳型和不稳型（非晶态）3 类。多晶型具有不同的物理化学参数，如溶解度、溶出速度和熔点等，药物用晶型多为亚稳型。

2）温度的影响：为确保药物固体制剂的多晶型物为有效晶型，就必须掌握药物晶型的转变规律并加以控制。熔融物冷却时，可能产生多晶型和晶型转变，且其类型因冷却温度不同而异。例如，无味氯霉素有两种晶型 A 型和 B 型，无效的 A 型经过熔融（87～89℃）和快速冷却，可转变为有效的 B 型。

3）湿度的影响：有些多晶型药物极易吸湿，在较高的湿度环境下，可能发生晶型的转变，如盐酸金霉素有 α、β 两种晶型，β 晶型由于溶解度较大，因此生物利用度较高，但是随着储存时间的延长，β 晶型会逐渐转变为溶解度低的 α 晶型，这种转变与湿度有着非常密切的关系。所以，在药物的贮存和生产过程中，控制湿度非常重要。

（2）沉淀或结晶：液体制剂与注射剂中，若药物溶液为饱和或过饱和溶液，则药物容易从溶液中析出，导致药物的含量下降，影响制剂的准确性和生物利用度，同时还会影响其澄明度。再如，溶液型栓剂内主药在不同基质中的溶解度不同，就有可能从基质中结晶出来。在均相液体制剂中使主药沉淀或结晶的主要因素有温度、溶剂、pH 和包装等。因此，选择合适的溶剂、适宜的 pH 和包装材料是防止主药沉淀或结晶的有效措施。

（3）蒸发：某些药物，如硝酸甘油，在室温条件下具有较高的蒸气压，容易导致药物蒸发损失。因此，在制剂的制备过程中，我们可以考虑将挥发性的药物分散在高分子物质中的方法降低其蒸气压，例如现在已经上市的硝酸甘油舌下片。

2. 药物制剂的物理变化　药物的剂型不同，物理稳定性的主要表现形式也不同，下面以溶液剂、片剂和乳剂为例介绍剂型贮存与使用过程中可能发生的物理变化及主要影响因素。

（1）溶液剂：溶液剂在贮存与使用过程中可能发生的物理变化主要有主药或者辅料产生微量沉淀、影响溶液的澄明度。

影响溶液剂稳定性的因素主要有温度、辅料、溶液的 pH 和包装材料等，考察溶液剂的物理稳定性可采用循环试验法考察，即在 4～47℃的低温与高温以相同的时间循环贮存，观察有无物理变化，经几周的循环后若产生沉淀，则表明该制剂不稳定。

（2）片剂：片剂在贮存期间中可能发生的物理变化主要有形状和表面性质的改变，如顶裂或破裂而影响硬度的改变、脆碎度的改变，崩解时限与主药的溶出速度的改变。片剂在贮存过程中，硬度增大，其影响因素主要有温度、湿度、辅料的性质、片剂残存的水分和压片时的压力等。

（3）乳剂：乳剂属于热力学不稳定体系，主要物理变化有分层、絮凝、转相、合并等，其原因主要有乳化剂的性质、乳剂的组成、电解质和温度等。

（二）化学稳定性

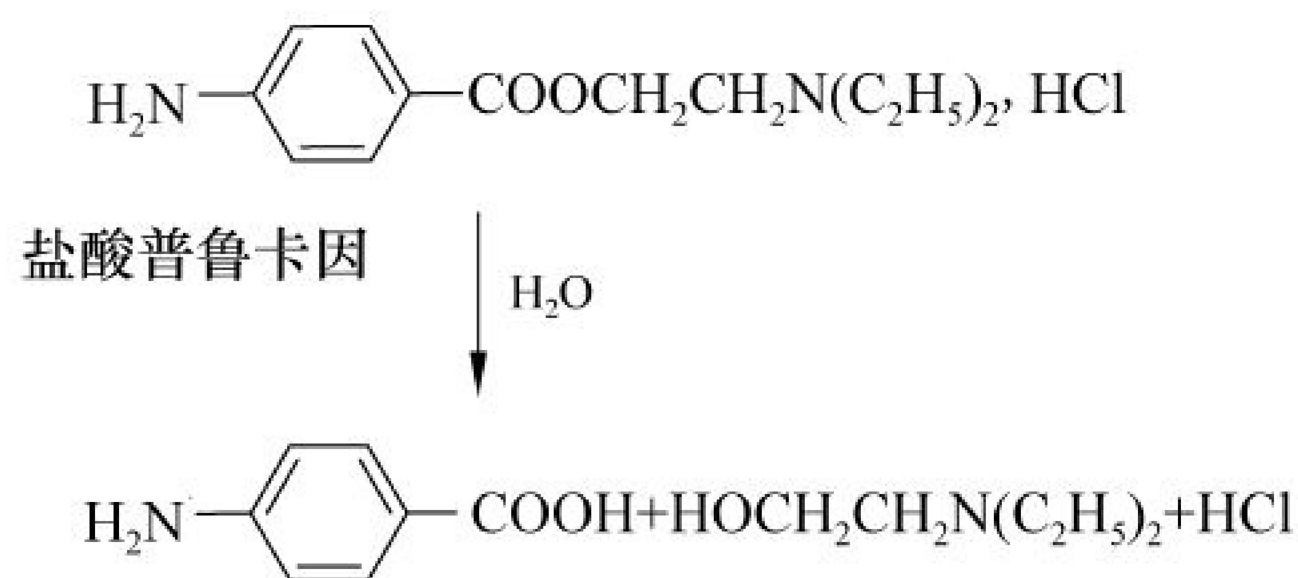
化学稳定性指药物由于水解、氧化等化学降解反应，使药物含量（或效价）、色泽产生变化。药物化学降解的途径取决于药物的化学结构。水解和氧化是药物降解的两个主要途径。某些药物

中也有可能发生异构化、聚合、脱羧等反应，有时一种药物还可能同时发生两种或两种以上的反应。

1. 水解　这是药物降解的主要途径，酯类（包括内酯）、酰胺类（包括内酰胺）、苷类等药物易发生水解。

（1）酯类药物的水解：含有酯键药物的水溶液，在 H^+、OH^- 或广义酸碱的催化下水解反应速度增加。特别在碱性溶液中，由于酯分子中氧的电负性比碳大，故酰基被极化，亲核性试剂 OH^- 易于进攻酰基上的碳原子，而使酰氧键断裂，生成醇和酸，酸与 OH^- 反应，使反应进行完全。在酸碱催化下，酯类药物的水解常可用一级或伪一级反应处理。

盐酸普鲁卡因的水解可作为这类药物的代表，因其结构中含有酯键，易发生水解反应，生成对氨基苯甲酸与二乙胺基乙醇，此分解产物无明显的麻醉作用。

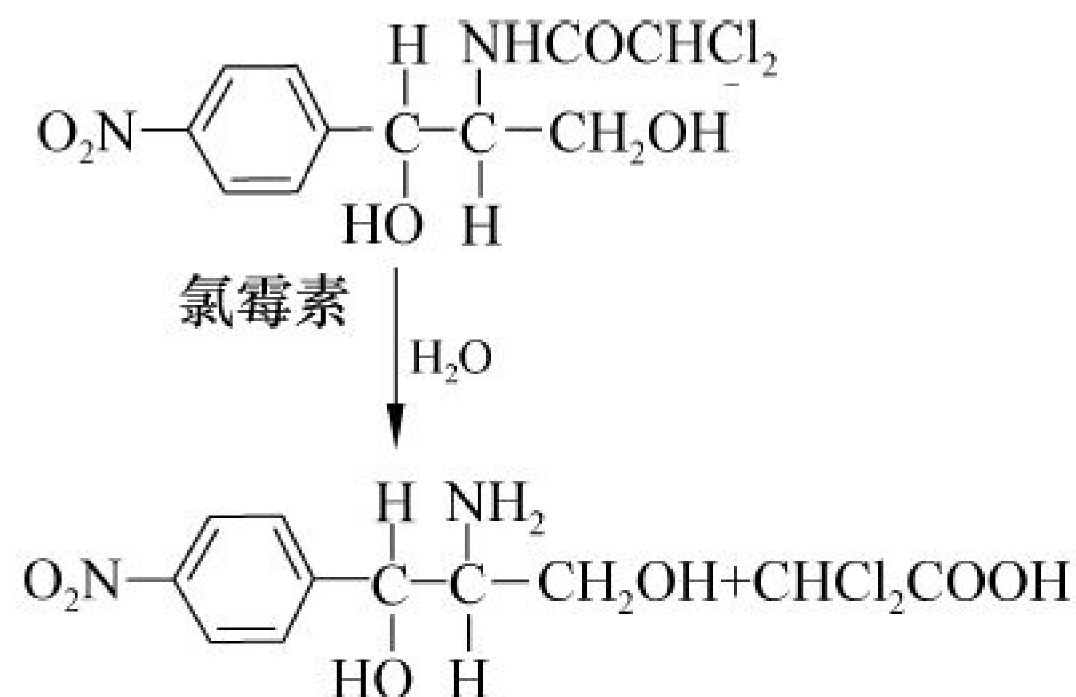


羧酸酯（RCOOR′）的水解程度与 R 的结构关系很大，R 基愈大或碳上的烷基或其他基团占据的空间愈大，则阻碍 H^+ 或 OH^- 对酯进攻的作用愈大，故该酯类药物愈不易被水解，如盐酸丙氧普鲁卡因比盐酸普鲁卡因稳定。酯类水解后往往使溶液的 pH 下降，有些酯类药物灭菌后 pH 下降，即提示有水解可能。

内酯与酯一样，在碱性条件下易水解开环。硝酸毛果芸香碱、华法林钠均有内酯结构，可以发生水解反应。

（2）酰胺类药物的水解：酰胺类（包括内酰胺）药物水解以后生成酸与胺，属这类的药物有氯霉素、青霉素类、头孢菌素类、巴比妥类等。此外，如利多卡因、对乙酰氨基酚（扑热息痛）等也属此类药物。

1）氯霉素：氯霉素比青霉素稳定，但其水溶液仍易水解。在 pH 值 7 以下，主要是酰胺水解，生成氨基物与二氯乙酸。



在 pH 值 2～7 时，pH 对水解速度影响不大，在 pH 值 6 时最稳定，在 pH 值 2 以下或 8 以上时水解加速，而且在 pH 值大于 8 时，还有脱氯的水解作用。氯霉素水溶液在 120℃下加热，氨基物可能进一步发生分解生成对硝基苯甲醇。氯霉素除水解反应外，其水溶液也能发生光解反应，在 pH 值 5.4 时暴露于日光下，变成黄色沉淀，氯霉素的降解产物可能是由于进一步发生氧化、还原和缩合反应产生的。

2）青霉素和头孢菌素类：青霉素类药物的分子中存在着不稳定的β-内酰胺环，在 H^+ 或 OH^- 影响下，很易裂环失效。如氨苄西林在中性和酸性溶液中，水解产物为 α-氨苄青霉酰胺酸。

头孢菌素类药物由于分子中同样含有β-内酰胺环，易于水解，如头孢唑啉（头孢菌素Ⅴ，cefazolin）在酸与碱中都易水解失效。

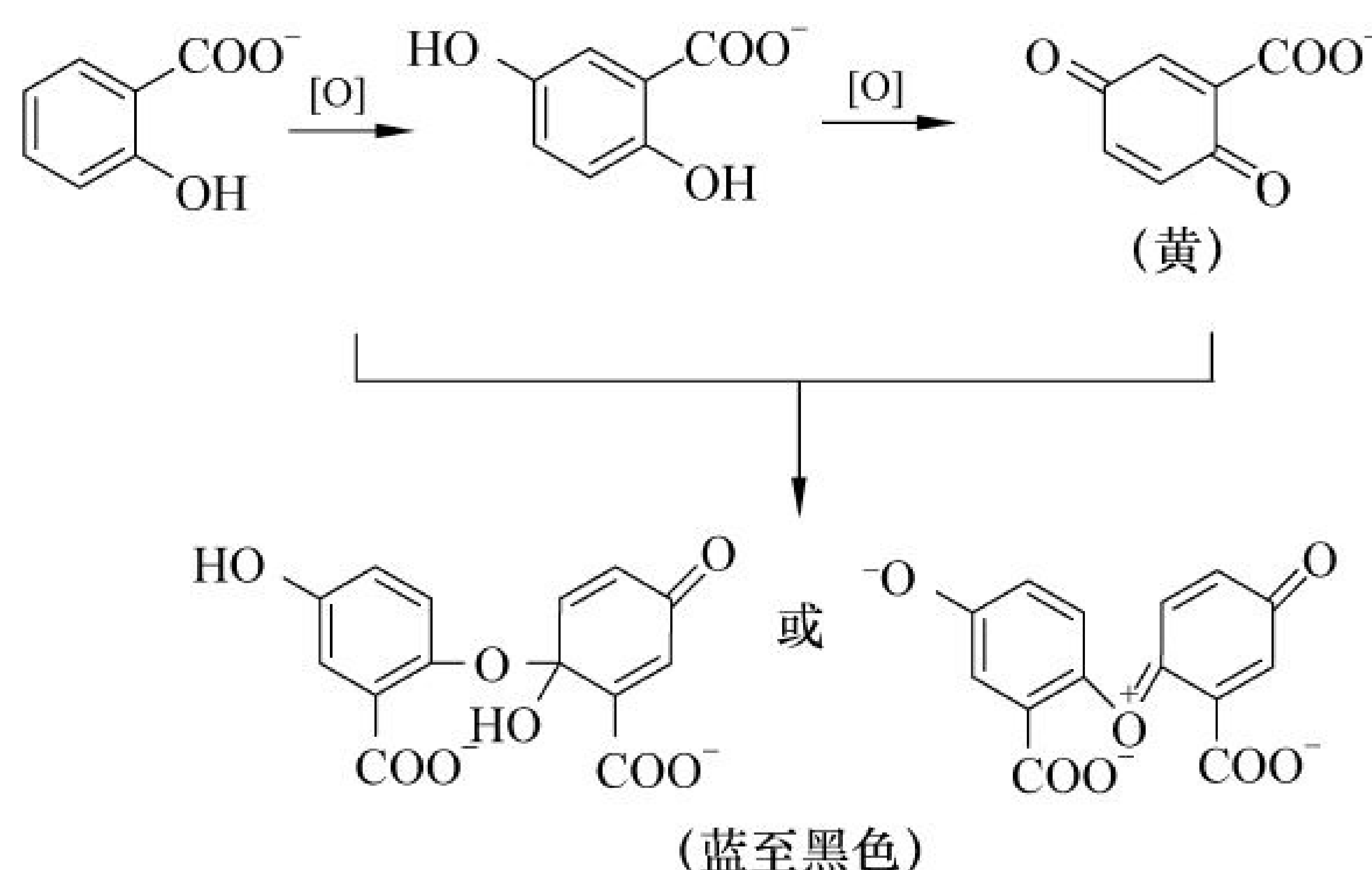
3）巴比妥类：也属于酰胺类药物，在碱性溶液中容易水解。

（3）其他药物的水解：阿糖胞苷在酸性溶液中，脱氨水解为阿糖脲苷；在碱性溶液中，嘧啶环破裂，水解速度加快。另外，如维生素 B、地西泮、碘苷等药物的降解，主要也是发生水解反应。有些酰胺类药物，如利多卡因，邻近酰胺基有较大的基团，由于空间效应，不易水解。

2. 氧化　这是药物变质最常见的反应。失去电子为氧化，在有机化学中常把脱氢称氧化。药物氧化后分解常是自动氧化，即在大气中氧的影响下进行缓慢的氧化过程。药物的氧化作用与化学结构有关，许多酚类、烯醇类、芳胺类、吡唑酮类、噻嗪类药物较易氧化。药物氧化后，不仅效价损失，而且可能产生颜色变化或沉淀。有些药物即使被氧化极少量，亦会色泽变深或产生不良气味，严重影响药品的质量，甚至成为废品。氧化过程一般都比较复杂，有时一个药物的氧化、光化降解、水解等过程同时存在。

（1）酚类药物：分子结构中具有酚羟基的药物，如肾上腺素、左旋多巴、吗啡、去水吗啡、水杨酸钠等极易被氧化，氧化了的药物产生变色或沉淀，酚类药物的氧化是由于酚羟基变成醌等结构，因而呈现黄→棕→黑等色。

例如：水杨酸钠的氧化过程为



（2）烯醇类药物：维生素 C 是这类药物的代表，分子中含有烯醇基，极易氧化，氧化过程较为复杂。在有氧条件下，先氧化成去氢抗坏血酸，然后经水解为 2，3-二酮古罗糖酸，此化合物进一步氧化为草酸与 *L*-丁糖酸。在无氧条件下，发生脱水作用和水解作用生成呋喃甲醛和二氧化碳，由于 H^+ 的催化作用，在酸性介质中脱水作用比在碱性介质快，试验中证实有二氧化碳气体产生。

（3）其他类药物：芳胺类如磺胺嘧啶钠，吡唑酮类如氨基比林、安乃近，噻嗪类如盐酸氯丙嗪、盐酸异丙嗪等。这些药物都易氧化，其中有些药物氧化过程极为复杂，常生成有色物质。含有碳碳双键的药物如维生素 A 或 D 的氧化，是典型的游离基链式反应。易氧化药物要特别注意光、氧、金属离子对它们的影响，以保证产品质量。

3. 光解　光解（photodegradation）指化合物在光的作用下所发生的有关降解反应，许多药物对光不稳定，如硝苯吡啶类、喹诺酮类等药物都会发生光解反应。光解反应有不同类型，应注意的是，某些药物光降解产生光毒性，例如呋塞米、喹诺酮类、氯噻酮等。

4. 其他反应

(1) 异构化：异构化（isomerization）一般分光学异构（optical isomerization）和几何异构（geometric isomerization）两种。通常药物异构化后，生理活性降低甚至没有活性。

1) 光学异构化：光学异构化可分为外消旋化（racemization）和差向异构（epimerization）。左旋肾上腺素具有生理活性，本品水溶液在 pH 值 4 左右产生外消旋化作用，外消旋以后，只有50%的活性，因此，应结合含量、色泽等全面质量要求选择适宜的 pH。左旋莨菪碱也可能外消旋化，外消旋化反应经动力学研究系一级反应。

差向异构化是指具有多个不对称碳原子上的基团发生异构化的现象。四环素在 pH 值 2～6 的酸性条件下，在 4 位上碳原子出现差向异构形成 4 差向四环素，治疗活性比四环素低。麦角新碱也能差向异构化生成活性较低的麦角袂春宁（ergometrinine）。

2) 几何异构化：有些有机药物的反式异构体与顺式异构体的生理活性有差别，如维生素 A 的活性形式是全反式。在多种维生素制剂中，维生素 A 除了氧化外还可异构化，在 2、6 位形成顺式异构化，生理活性会下降。

(2) 聚合：聚合（polymerization）是两个或多个分子结合在一起形成复杂分子的过程。例如氨苄西林浓水溶液在贮存过程中发生聚合反应，一个分子的 β-内酰胺环裂开，与另一个分子反应形成二聚物，此过程可继续下去形成高聚物，据报道这类聚合物能诱发氨苄西林产生过敏反应。塞替派在水溶液中易聚合失效，以聚乙二醇 400 为溶剂制成注射液，可使本品在一定时间内稳定而避免聚合。胰岛素在偏碱性条件下也会发生聚合现象，使含量下降。

(3) 脱羧：在光、热、酸、碱等条件下，一些羧基化合物可失去羧基放出 CO_2，称为脱羧（decarboxylation）。例如对氨基水杨酸钠在光、热、水分存在的条件下很容易脱羧，生成间氨基酚，并可进一步氧化变色。普鲁卡因水解产物对氨基苯甲酸也可慢慢脱羧生成苯胺，苯胺在光线影响下氧化生成有色物质，这就是盐酸普鲁卡因注射液变黄的原因。

三、药物制剂的微生物学稳定性

1. 微生物学的稳定性 一般指药物制剂由于受微生物的污染，而使产品变质、腐败。以水为溶剂的液体制剂易受微生物污染，尤其是含糖、蛋白质等营养物质的液体制剂更易于滋生微生物。例如，葡萄糖溶液以及各种糖浆剂等制剂都极易滋生微生物，另外，某些具有抑菌作用的药物，如磺胺类药物的制剂，因其抑菌作用的局限性，其混悬剂也可能滋生微生物。

2. 药物制剂受微生物污染后的变化 物理性状变化，如变色，溶液变浑，产生异臭和异味，黏度和均匀性发生改变等；产生内毒素和热原；主药和辅料的酶催化反应；生成致敏物质，某些微生物在繁殖过程中生成脂多糖、蛋白质等物质，可引起人体过敏反应；化学成分被微生物分解或破坏，引起药效或毒性的改变。

3. 药物制剂的微生物学质量要求 分为两种，一种是要求完全无菌的制剂，对这种制剂规定了无菌要求，如注射液、眼用制剂（滴眼液、洗眼液、眼用软膏）等；另一种是不要求完全无菌的一般制剂，但不允许某些致病菌存在，或对某种菌的菌数需加以限制，并制定了卫生标准要求，如口服液体制剂（合剂、糖浆剂等），均要求无大肠杆菌；外用制剂，均不得检出铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌以及其他化脓性病菌。

4. 防止污染的措施 严格按照 GMP 生产是防止污染的根本措施，但即使是严格灭菌后的制剂甚至是抗生素类药物制剂，在贮存或使用过程中仍可能因与外界环境接触而滋生微生物，因此在液体制剂以及一些半固体软膏剂、凝胶剂中添加防腐剂是重要的。

四、制剂稳定性的化学动力学

1. 概述　自从 1952 年 Edward 研究的阿司匹林水解反应和 Higuchi 研究的普鲁卡因胺的水解反应与 pH 有关的文章发表以来，用化学动力学的原理来评价药物的稳定性的理论得到广泛应用。有关化学动力学内容在物理化学中已作了详细论述，此处只将与药物制剂稳定性有关的某些内容，简要地加以介绍。

2. 反应级数与反应物浓度对反应速度的影响　研究药物降解的化学反应速度，首先遇到的问题是药物浓度对反应速度的影响，根据质量作用定律，药物的降解速度与浓度的关系：

$$-\frac{dC}{dt}=kC^n \tag{2-1}$$

式（2-1）中，dC/dt 为降解速度；k 为反应速度常数；C 为反应物的浓度；n 为反应级数。k 和 n 为式（2-1）的两个动力学参数，反应速度常数 k 表示在反应中，反应物浓度等于 $1mol\cdot L^{-1}$时的反应速度。k 值与反应物的浓度无关，而与温度、溶剂、反应物的性质有关。化学反应不同，反应速度常数不同；同一化学反应，温度不同，反应速度常数也不同，反应速度常数反映在给定温度、溶剂等条件下化学反应的难易。k 值越大，其反应速度就越快。反应级数 n 是用来阐明反应物浓度与反应速度之间的关系。当 $n=0$ 时为零级反应；$n=1$ 时为一级反应；$n=2$时为二级反应，以此类推。在药物制剂的各类降解反应中，尽管有些药物的降解反应机制十分复杂，但多数药物及其制剂可按零级、一级、伪一级反应处理。

（1）零级反应：零级反应速度与反应物浓度无关，而受其他因素，如反应物的溶解度，或某些光化反应中光的照度等影响，零级反应的微分速度方程为

$$-\frac{dC}{dt}=k_0 \tag{2-2}$$

积分式为

$$C=C_0-k_0t \tag{2-3}$$

式（2-3）中，C_0 为 $t=0$ 时反应物浓度；C 为 t 时反应物的浓度；k_0 为零级速度常数，单位为 $mol\cdot L^{-1}\cdot s^{-1}$。$C$ 与 t 呈线性关系，直线的斜率为-k_0，截距为 C_0。

在药剂学领域里，零级反应的例子并不多，如复方磺胺液体制剂的颜色消褪符合零级反应动力学。

（2）一级反应：一级反应速度与反应物浓度的一次方成正比，一级反应微分速度方程为

$$-\frac{dC}{dt}=kC \tag{2-4}$$

积分式为

$$\lg C=-kt/2.303+\lg C_0 \tag{2-5}$$

式（2-5）中，k 为一级速度常数，其量纲为［时间］$^{-1}$，单位为 s^{-1}（或 min^{-1}，h^{-1}，d^{-1}等）。$\lg C$ 与 t 作图呈直线，直线的斜率为-$k/2.303$，截距为 $\lg C_0$。

通常将反应物消耗一半所需的时间称为半衰期，记作 $t_{1/2}$。

$$t_{1/2}=\frac{0.693}{k} \tag{2-6}$$

如果以化学稳定性为考察指标，根据药物降解反应动力学可以计算出药品的有效期。药品的有效期（$t_{0.9}$）是指药品在规定容器或包装中并在标签指定的贮存条件下，药品的主药含量不得低于药品标示量的 90%所对应的时间。

$$t_{0.9}=\frac{0.1054}{k} \tag{2-7}$$

从式（2-6）和式（2-7）中可以看出，一级反应的有效期和半衰期与制剂中药物的初浓度无关，而与速度常数 k 值成反比，即 k 值越大，$t_{1/2}$ 和 $t_{0.9}$ 越小，制剂的稳定性越差。

（3）其他反应：如果反应速度与两种反应物浓度的乘积成正比的反应，称为二级反应。若其中一种反应物的浓度大大超过另一种反应物，或保持其中一种反应物浓度恒定不变的情况下，则此反应表现出一级反应的特征，故称为伪一级反应。例如酯的水解，在酸或碱的催化下，可用伪一级反应处理。

3. 温度对反应速度的影响　温度是影响降解反应速度的最主要因素之一，温度升高时，绝大多数化学反应速度增大。温度对反应速度的定量影响关系可以用 Arrhenius 公式表示：

$$k = Ae^{-E/RT} \tag{2-8}$$

式（2-8）中，k 为反应速度常数；A 为频率因子；E 为活化能；R 为气体常数；T 为热力学温度。

式（2-8）取对数形式为

$$\lg k = \frac{E}{2.303RT} + \lg A \qquad 或 \lg\frac{k_2}{k_1} = \frac{-E}{2.303R}\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right) \tag{2-9}$$

温度升高，导致反应的活化分子分数明显增加，从而反应的速度加快，对不同的反应，温度升高，活化能越大的反应，其反应速度增加得越多。

该式是经典恒温法的理论依据，可以预测药物的稳定性，具体方法参见本章第 4 节。

第 2 节　影响药物制剂稳定性的因素及稳定化方法

影响药物制剂稳定性的因素包括处方因素和外界因素，处方因素主要是指 pH、溶剂、离子强度、表面活性剂、基质或赋形剂等，主要影响制剂的化学稳定性；外界因素即环境因素，包括温度、光线、空气、金属离子、湿度与水分、包装材料等，这些因素对于制剂处方的设计、剂型的选择、产品生产工艺条件和包装设计都是十分重要的，主要影响制剂的物理稳定性，现将主要的影响因素和稳定化方法讨论如下：

一、影响制剂化学稳定性的处方因素及稳定化方法

制剂的处方是一个制剂稳定与否的关键。处方环境中的 pH、广义酸碱性、溶剂、离子强度、表面活性剂等，都是一些经常影响制剂稳定性的因素。

（一）pH 的影响

1. 特殊酸碱催化　许多酯类、酰胺类药物常受 H^+ 或 OH^- 催化水解，这种催化作用也叫专属酸碱催化（specific acid-basic catalysis）或特殊酸碱催化，此类药物的水解速度，主要由 pH 决定。

（1）pH 对速度常数 k 的影响：可用下式表示为

$$k = k_0 + k_{H^+}[H^+] + k_{OH^-}[OH^-] \tag{2-10}$$

式（2-10）中，k_0 表示参与反应的水分子的催化速度常数；k_{H^+} 和 k_{OH^-} 分别表示 H^+ 和 OH^- 的催化速度常数。在 pH 很低时主要是酸催化，则上式可表示为

$$\lg k = \lg k_{H^+}[H^+] - pH \tag{2-11}$$

以 $\lg k$ 对 pH 作图得一直线，斜率为 −1。设 K_w 为水的离子积即 K_w = $[H^+][OH^-]$，在 pH 值较高时主要是碱催化，则：

$$\lg k = \lg k_{OH^-} + \lg K_w + pH \tag{2-12}$$

（2）pH-速率图：以 $\lg k$ 对 pH 作图得一直线，斜率为 +1，在此范围内主要由 OH^- 催化。这

样，根据上述动力学方程可以得到反应速度常数与 pH 关系的图形。这样的图形叫 pH-速度图。在 pH-速率曲线图最低点对应的横坐标，即为最稳定 pH，以 pH_m表示。

1）V 型 pH-速率图：pH-速率图有各种形状，一种是 V 型图（图 2-1）。药物水解的典型 V 型图是不多见的。硫酸阿托品、青霉素 G 在一定 pH 值范围内的 pH-速率图与 V 型相似。硫酸阿托品水溶液最稳定 pH 值为 3.7，因其 k_{OH^-}比 k_{H^+}大，故 pH_m出现在酸性一侧，本品 0.05%、pH 值 6.54 的水溶液 120℃、30min 分解 3.4%，而在 pH 值 7.3 磷酸缓冲液 120℃同样时间则分解达 51.8%。《中国药典》（2010 年版）规定硫酸阿托品注射液的 pH 值为3.5～5.5，实际生产控制在 4.0～4.5。青霉素 G 的 k_{H^+} 与 k_{OH^-} 值相似，其 pH_m值为 6.5。

2）S 型 pH-速率图：某些药物的 pH-速率图呈 S 型，如乙酰水杨酸水解 pH-速率图，盐酸普鲁卡因 pH-速率图有一部分呈 S 型（图 2-2）。这是因为 pH 值不同，普鲁卡因以不同的形式（即质子型和游离碱型）存在，pH 值 2.5 以下主要为质子型普鲁卡因的专属酸催化，而在 pH 值 5.5～8.5时，是质子型的碱催化。曲线 S 型部分是由普鲁卡因去质子后形成游离碱的结果，在 pH 值 12 以上是游离碱的专属碱催化。

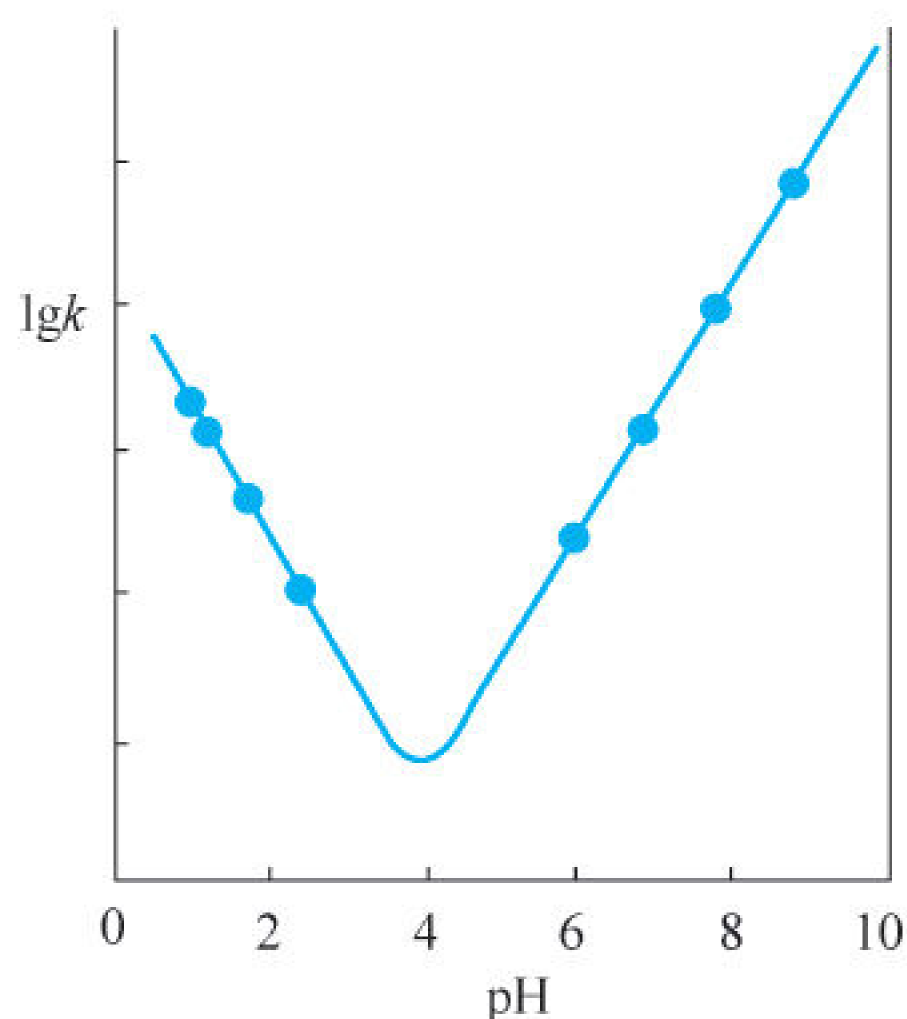


图 2-1　pH-速率图

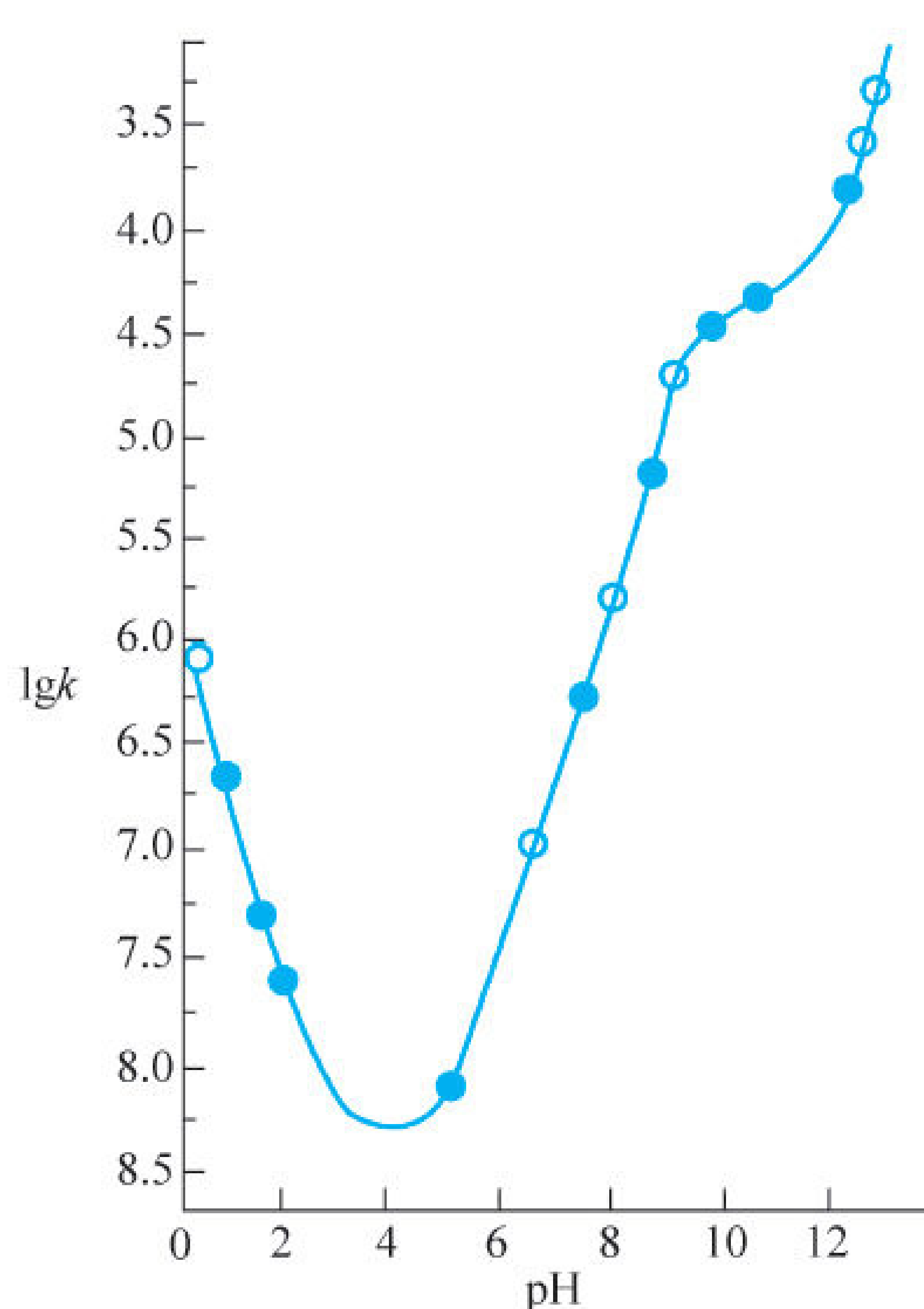


图 2-2　37℃普鲁卡因 pH-速率图

（3）pH_m的确定：确定最稳定的 pH 值是溶液型制剂的处方设计中首先要解决的问题。pH_m可以通过式（2-13）计算：

$$pH_m = \frac{1}{2}pK_w - \frac{1}{2}\lg\frac{k_{OH^-}}{k_{H^+}} \tag{2-13}$$

1）方法：一般是通过试验求得，方法如下：保持处方中其他成分不变，配制一系列不同 pH 值的溶液，在较高温度下（恒温，例如 60℃）下进行加速试验。求出各种 pH 溶液的速度常数（k），然后以 $\lg k$ 对 pH 值作图，就可求出最稳定的 pH 值。在较高恒温下所得到的 pH_m一般可适用于室温，不致产生很大误差。三磷酸腺苷注射液最稳定的 pH 值为 9，就是用这种方法确定的。

2）调节时的问题：处方设计中 pH 值调节应兼顾 3 个方面问题：一是有利于制剂的稳定性；二是不影响药物溶解性能；三是要注意到药效及用药安全性，特别是注射剂与眼用制剂 pH 值过

高或过低均会造成血管、肌肉或眼部黏膜的刺激性，应综合进行考虑。一些药物最稳定的 pH 值见表 2-1。

表 2-1　一些药物的最稳定 pH 值

药　　物	最稳定 pH 值	药　　物	最稳定 pH 值
盐酸丁卡因	3.8	苯氧乙基青霉素	6
盐酸可卡因	3.5～4.0	毛果芸香碱	5.12
溴甲胺太林	3.38	氯氮䓬	2.0～3.5
溴化钠胺太林	3.3	克林霉素（氯洁霉素）	4.0
三磷酸腺苷	9.0	地西泮	5.0
羟苯甲酯	4.0	氢氯噻嗪	2.5
羟苯乙酯	4.0～5.0	维生素 B_1	2.0
羟苯丙酯	4.0～5.0	吗啡	4.0
乙酰水杨酸	2.5	维生素 C	6.0～6.5
头孢噻吩钠	3.0～8.0	对乙酰氨基酚（扑热息痛）	5.0～7.0
青霉素 V	6.5～7.0		

2. 广义酸碱催化　按照 Bronsted-Lowry 酸碱理论，给出质子的物质叫广义的酸，接受质子的物质叫广义的碱。有些药物也可被广义的酸碱催化水解，这种催化作用叫广义的酸碱催化或一般酸碱催化。

在配制液体制剂时常用缓冲盐来调节溶液的 pH，缓冲盐可使溶液的 pH 保持恒定，但也有时对溶液中的药物降解反应均有催化作用。常用的缓冲盐如醋酸盐、磷酸盐、枸橼酸盐、硼酸盐对溶液中的药物降解速度均有催化作用。例如磷酸盐对青霉素 G 钾盐、苯氧乙基青霉素，醋酸盐、枸橼酸盐对氯霉素催化分解。

为了观察缓冲液对药物的催化作用，可用增加缓冲剂的浓度，但保持盐与酸的比例不变（即 pH 恒定）的方法，配制一系列不同浓度的缓冲溶液，然后观察药物在这一系列缓冲溶液中的分解情况。如果分解速度随缓冲剂浓度的增加而增加，则可确定该缓冲剂对药物有广义的酸碱催化作用。为了减少这种催化作用的影响，在实际生产处方中，缓冲剂应用尽可能低的浓度或选用没有催化作用的缓冲系统。

（二）溶剂的影响

溶剂对药物稳定的影响比较复杂。对于水解的药物，有时采用非水溶剂，如乙醇、丙二醇、甘油等以使其稳定，如苯巴比妥注射液、地西泮注射液等。根据下述方程可以说明非水溶剂对易水解药物的稳定化作用。

$$\lg k = \lg k_{\infty} - \frac{KZ_A Z_B}{\varepsilon} \qquad (2\text{-}14)$$

式（2-14）中，k 为速度常数；ε 为介电常数；k_{∞} 为溶剂 ε 趋向∞时的速度常数；$Z_A Z_B$ 为离子或药物所带的电荷，对于一个给定系统，在固定温度下，K 是常数。此式表示溶剂介电常数对药物稳定性的影响，适用于离子与带电荷药物之间的反应，因此，以 $\lg k$ 对 $1/\varepsilon$ 作图得一直线。如果药物离子与攻击的离子的电荷相同，如 OH^- 催化水解苯巴比妥阴离子，则 $\lg k$ 对 $1/\varepsilon$ 作图所得直线的斜率将是负的。在处方中采用介电常数低的溶剂将降低药物分解的速度。故苯巴比妥钠注射液用介电常数低的溶剂，例如 60%丙二醇，可使注射液稳定性提高，25℃时的 $t_{0.9}$ 可达 1 年左右。相

反，若药物离子与进攻离子的电荷相反，如果专属碱对带正电荷的药物催化，则采取介电常数低的溶剂，并不能达到稳定药物制剂的目的。

（三）离子强度的影响

在制剂处方中，经常加入电解质调节渗透压，或加入盐（如一些抗氧剂）防止氧化，加入缓冲剂调节 pH 值等。因此，还需考虑到离子强度对药物稳定性的影响，这种影响可用式（2-15）表示：

$$\lg k = \lg k_0 + 1.02 Z_A Z_B \sqrt{\mu} \tag{2-15}$$

式（2-15）中，k 为降解速度常数；k_0 为溶液无限稀（$\mu=0$）时的速度常数；μ 为离子强度；$Z_A Z_B$ 为溶液中药物所带的电荷。以 $\lg k$ 对 $\sqrt{\mu}$ 作图可得一直线，其斜率为 $1.02 Z_A Z_B$，外推到 $\mu=0$ 可求得 k_0（图 2-3）。

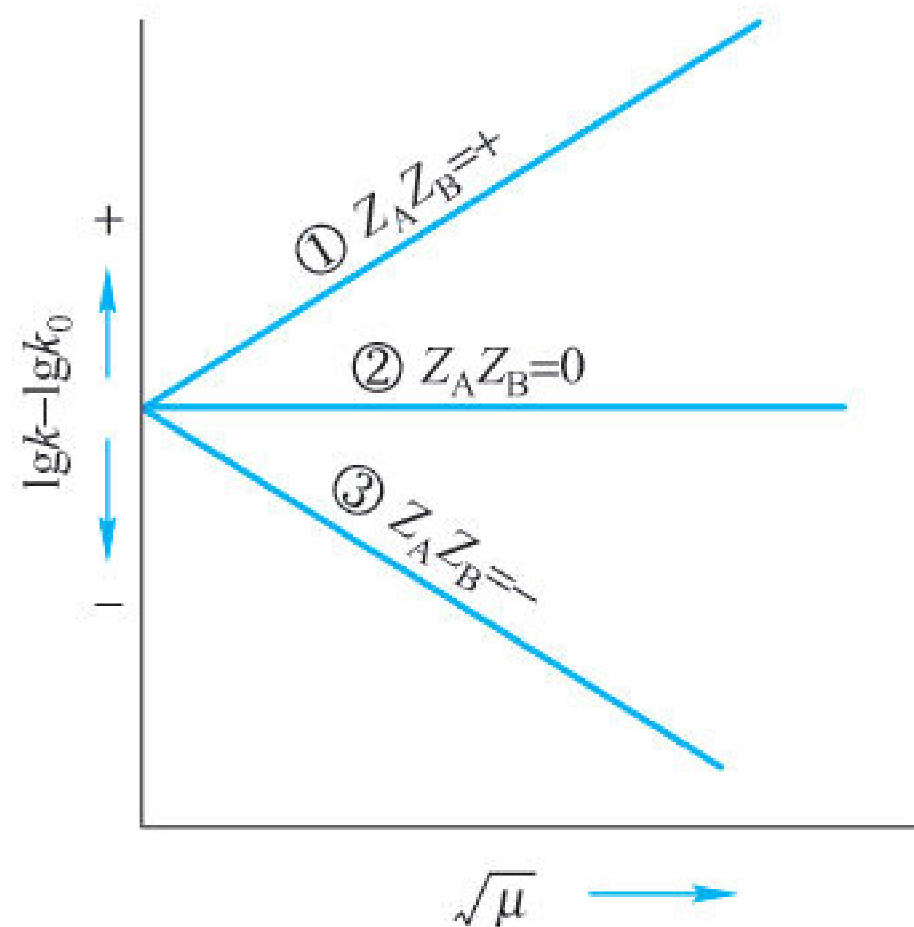


图 2-3　离子强度对反应速度的影响

对于相同离子间的反应，如药物离子带负电，受 OH^- 的催化，加入盐使溶液离子强度增加，则反应速度增加；如受 H^+ 的催化，溶液离子强度增加，则反应速度降低。

（四）表面活性剂的影响

一些容易水解的药物，加入表面活性剂可使稳定性增加，如苯佐卡因易受碱催化水解，在 5% 的十二烷基硫酸钠溶液中，30℃ 时的 $t_{1/2}$ 增加到 1150min，不加十二烷基硫酸钠时则为 64min。这是因为表面活性剂在溶液中形成胶束，苯佐卡因增溶在胶束周围形成一层所谓“屏障”，阻碍 OH^- 进入胶束，而减少其对酯键的攻击，因而增加苯佐卡因的稳定性。但要注意，表面活性剂有时反而使某些药物分解速度加快，如聚山梨酯 80 使维生素 D 稳定性下降。故需通过试验，正确选用表面活性剂。

（五）处方中基质或赋形剂的影响

处方中的基质及赋形剂对处方的稳定性也将产生影响。辅料对药物稳定性产生影响的机制主要有：① 起表面催化作用；② 改变了液层中的 pH；③ 直接与药物产生作用。有人考察了一系列商品基质对氢化可的松稳定性的影响，结果聚乙二醇能促进该药物的分解，有效期只有 6 个月。栓剂基质聚乙二醇也可使乙酰水杨酸分解，产生水杨酸和乙酰聚乙二醇。维生素 U 片采用糖粉和淀粉为赋形剂，则产品变色，若应用磷酸氢钙，再辅以其他措施，产品质量则有所提高，一些片剂的润滑剂对乙酰水杨酸的稳定性有一定影响，硬脂酸钙、硬脂酸镁可能与乙酰水杨酸反应形成相应的乙酰水杨酸钙及乙酰水杨酸镁，提高了系统的 pH，使乙酰水杨酸溶解度增加，分解速度加快。因此生产乙酰水杨酸片时不应使用硬脂酸镁这类润滑剂，而须用影响较小的滑石粉或硬脂酸。

二、影响制剂物理稳定性的外界因素及稳定化方法

除了制剂的处方因素外，外界因素与制剂的稳定性也有密切的关系，外界因素包括温度、光线、空气（氧）、金属离子、湿度和水分、包装材料等，这些因素对于制定药品的生产工艺条件和包装设计都是十分重要的。其中温度对各种降解途径（如水解、氧化等）均有影响，光线、空气（氧）、金属离子对易氧化药物影响较大，湿度、水分主要影响固体药物的稳定性，包装材料是各种产品均应考虑的问题。

1. 温度的影响　温度是外界环境中影响制剂稳定性的重要因素之一，对水解、氧化等反应影

响较大，而对光解反应影响较小。一般来说，温度升高药物的降解速度增加。根据 Van't Hoff 规则，温度每升高 10℃，反应速度约增加 2～4 倍。对不同反应，速度增大的倍数可能不同，这是一个经验规律，可以粗略估计温度对反应速度的影响。而 Arrhenius 指数定律（见式 2-8），定量的描述了温度与反应速度之间的关系，是药物制剂稳定性预测的主要理论依据。

药物制剂在制备过程中，往往需要加热溶解、灭菌等操作，此时应考虑温度对药物稳定性的影响，制定合理的工艺条件。对易水解或易氧化的药物要注意控制温度，尤其是对注射液，在保证完全灭菌的前提下，适当减低灭菌的温度或缩短时间，避免不必要的长时间高温，以防止药物过快的水解或氧化；对热敏感的药物，如某些生物制品、抗生素等，要根据药物性质，合理地设计处方，生产中可采取特殊工艺，如无菌操作、冷冻干燥、低温贮存等，以确保制剂质量。

2. 光线的影响　光和热一样，可提供产生降解反应所需的活化能。药物的光反应通常是吸收了太阳光中的蓝紫、紫光和紫外光而引起的。其中波长小于 420nm 的紫外光影响最大，这是由于波长越短，能量越大，因此紫外线更易激发化学反应。

光能激发许多药物的氧化反应，并使反应加快。药物的光解主要与药物的化学结构有关，酚类如苯酚、吗啡、肾上腺素、可待因、水杨酸等，还有分子中含双键的药物如维生素 A、维生素 D、维生素 B_{12} 等都能在光线的作用下发生氧化反应。光敏感药物还有氯丙嗪、异丙嗪、核黄素、氢化可的松、泼尼松、叶酸、辅酶 Q、硝苯地平等。

光解反应较热反应复杂，光的强度、波长，灌装容器的组成、种类、形状、与光线的距离等均对光解反应速度有影响，对于因光线而易氧化变质的药物在生产过程和贮存过程中，都应尽量避免光线的照射，宜采用棕色玻璃瓶包装或容器内衬垫黑纸，避光贮存。

3. 空气（氧）的影响　大气中的氧是引起药物制剂氧化的主要因素，特别是对一些易氧化的药物，氧气会加速药物的氧化降解。大多数药物的氧化是自动氧化反应，有些仅需痕量的氧就能引起反应。氧在水中有一定的溶解度，0℃ 为 10.19mol・L^{-1}，25℃ 为 5.75mol・L^{-1}，50℃ 为 3.85mol・L^{-1}，在药物制剂的溶液内部和容器空间都存在着一定量的氧，这足以使药物发生氧化。因此，为了减小药物的氧化降解，目前生产上常采用惰性气体（如 N_2 或 CO_2）驱除氧，以及加抗氧剂来消耗氧的方法。

（1）通入惰性气体：向水中通氮气至饱和时，水中残氧量为 0.36mol・L^{-1}；通入二氧化碳至饱和时，残氧量为 0.05mol・L^{-1}。通惰性气体能除去容器空间和药液中的绝大部分氧。选择气体应视药物的性质而定，二氧化碳溶于水中呈酸性，使 pH 改变，并使某些药物如钙盐，产生 $CaCO_3$ 沉淀，这时以选用氮气为好。

（2）加入抗氧剂：为了防止易氧化药物的自动氧化，在制剂中必须加入抗氧剂。一些抗氧剂本身为强还原剂，它首先被氧化而保护主药免遭氧化，在此过程中抗氧剂逐渐被消耗（如亚硫酸盐类）。一些抗氧剂是链反应的阻滞剂，能与游离基结合，中断链反应的进行，在此过程中抗氧剂本身不被消耗。

1）抗氧剂的分类：根据抗氧剂的溶解性，将抗氧剂分为水溶性抗氧剂和油溶性抗氧剂。水溶性抗氧剂主要用于水溶性药物的抗氧化，油溶性抗氧剂主要用于油溶性药物的抗氧化，另外还有一些药物能显著增强抗氧剂的效果，称为协同剂，如酒石酸、枸橼酸、磷酸等，常用的抗氧剂见表 2-2。亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠具有强的还原性，水溶液呈酸性，主要用于弱酸性药物的抗氧剂；亚硫酸钠常用于偏碱性药物溶液；硫代硫酸钠在酸性溶液中可析出硫细颗粒沉淀，故只能用于碱性药液中，如磺胺类注射液。维生素 E 属于酚类化合物，是人们最早发现维生素之一，是一种强有效的抗氧剂，一般使用维生素 E 和维生素 C 复配，维生素 E 和茶多酚复配再加入枸橼酸增

效剂，具有良好的协同作用，可用于动植物油及脂溶性药物的抗氧剂。

表 2-2　常用抗氧剂

	抗　氧　剂	分子式（结构式）	常用浓度（%）
水溶性抗氧剂	亚硫酸钠	Na_2SO_3	0.1～0.2
	亚硫酸氢钠	$NaHSO_3$	0.1～0.2
	焦亚硫酸钠	$Na_2S_2O_5$	0.1～0.2
	甲醛合亚硫酸氢钠	$HCHONaHSO_3$	0.1
	硫代硫酸钠	$Na_2S_2O_3$	0.1
	硫脲	$H_2N-C(=S)-NH_2$	0.05～0.1
	维生素 C	$HOCH_2-CH(OH)-$（五元内酯环，含 HO、OH、O、=O）	0.2
	半胱氨酸	$HS-CH_2-CH(NH_2)-COOH$	0.00015～0.05
	蛋氨酸	$H_3C-S-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$	0.05～0.1
	硫代乙酸	$HS-CH_2-COOH$	0.005
	硫代甘油	$HS-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$	0.005
油溶性抗氧剂	叔丁基对羟基茴香醚（BHA）	$H_3CO-C_6H_3(C_4H_9)-OH$	0.005～0.02
	丁基羟基甲苯（BHT）	$HO-C_6H_2(C_4H_9)_2-CH_3$	0.005～0.02
	培酸丙酯	$(HO)_3C_6H_2-COO-C_3H_7$	0.05～0.1
	生育酚	$C_{29}H_{50}O_2$	0.05～0.5

近年来，氨基酸类抗氧剂也在使用，如半胱氨酸、蛋氨酸等，此类抗氧剂的优点是毒性小，本身不易变色，但价格稍贵。

2）注意事项：使用抗氧剂时，还应注意主药是否发生相互作用。早有报道亚硫酸氢盐可以与对羟基苯甲醇衍生物发生反应。如肾上腺素与亚硫酸氢钠在水溶液中可形成无光学与生理活性的磺酸盐化合物。还应注意甘露醇、酚类、醛类、酮类物质可降低亚硫酸盐类的活性。

4. 金属离子的影响 制剂中微量金属离子主要来自原辅料、溶剂、容器以及操作过程中使用的工具等。微量的金属离子，尤其是二价以上的金属离子，如铜、铁、铂、锰等，对制剂中药物的自氧化反应有显著的催化作用，如 0.000 2mol·L^{-1}的铜能使维生素 C 氧化速度增大 10 000 倍。制剂中金属离子的来源主要是原辅料、溶剂、容器及生产操作中使用的工具、机械。

为了避免金属离子的影响，除应选择纯度较高的原辅料，尽量不使用金属器具外，常在药液中加入螯合剂，如依地酸盐、枸橼酸、酒石酸等，螯合剂可与溶液中的金属离子生成稳定的水溶性络合物，避免金属离子的催化作用，有时螯合剂与亚硫酸盐类抗氧剂联合应用，效果更佳。

5. 湿度与水分的影响 空气中湿度与物料中含水量对固体药物制剂的稳定性有重要影响。许多反应没有水分存在就不会进行，对于化学稳定性差的固体制剂，由于湿度和水分影响，在固体表面吸附了一层液膜，药物在液膜中发生了降解反应，如维生素 C、乙酰水杨酸、维生素 B_{12}、青霉素盐类粉针、硫酸亚铁等。

一般固体药物受水分影响的降解速度与相对湿度成正比，相对湿度越大，反应越快。所以在药物制剂的生产过程和贮存过程中应多考虑湿度和水分影响，采用适当的包装材料。

6. 包装材料的影响 包装材料是影响药物稳定性的重要因素，也是影响药品的安全性以及患者对药品接受性等的重要因素。药物贮藏于室温环境中，主要受热、光、水汽及空气（氧）的影响。包装设计就是要排除这些因素的干扰，同时也要考虑包装材料与药物制剂的相互作用。故在给产品选择包装材料时，必须以试验结果和实践经验为依据，经过"装样试验"，确定合适的包装材料。药物制剂最常用的容器材料是玻璃、金属、塑料、橡胶等。

（1）玻璃材料的影响：玻璃性质较稳定，不与药物及空气中氧、二氧化碳等作用，但会放出碱性物质和不溶性脱片于溶液中。

（2）塑料材料的影响：塑料容器质轻、价格低廉，但有两向穿透性，有些药物能与塑料中的附加剂发生理化作用，或药液吸附在容器中。不同的塑料其穿透性、附加剂成分不同，选用时应经过必要的试验，确认该塑料对药物制剂无影响才能使用。

（3）金属材料的影响：金属容器牢固、密封性能好，药物不易受污染。但易被氧化剂、酸性物质所腐蚀，选用时注意表面要涂环氧树脂层，以耐腐蚀。

（4）橡胶材料的影响：橡胶被用来做塞子、垫圈、滴头等，使用时应注意橡皮塞与瓶中溶液接触可能吸收主药和防腐剂，需用该防腐剂浸泡后使用。橡皮塞用环氧树脂涂覆，可有效地阻止橡胶塞中成分溶入溶液中而产生白点，干扰药物分析。还应注意橡胶塞是否有与主药、抗氧剂相互作用，以保证药物制剂的质量。

第 3 节 固体药物制剂的稳定性

前述影响药物制剂稳定性的因素及稳定化方法，一般也适用于固体制剂，但由于固体制剂多属于多相非均匀系统，其稳定性具有一定的特殊性。

一、固体药物制剂的稳定性特点

1. 固体药物与固体剂型稳定性的一般特点 对固体药物及其固体制剂稳定性的研究不多，

原因在于：① 固体药物一般分解较慢，需要较长时间和精确的分析方法；② 固体状态的药物分子相对固定，不像溶液那样可以自由移动和完全混合，因此具有系统的不均匀性，含量等分析结果很难重现；③ 一些易氧化的药物的氧化作用往往限于固体表面，而将内部分子保护起来，以致表里变化不一；④ 固体剂型又是多相系统，常包括气相（空气和水汽）、液相（吸附的水分）和固相，试验工作中，这些相的组成和状态常发生变化，特别是在水分存在的条件下对稳定性影响很大，对试验造成了很大的困难，因此，研究固体药物及其固体制剂的稳定性是一件十分复杂的工作。

2. 药物晶型与稳定性的关系

(1) 晶型的概念：物质在结晶时受各种因素影响，造成分子间键合方式和相对排列发生改变，形成不同的晶体结构。不同晶型的药物，其理化性质如溶解度、熔点、密度、蒸气压、光学和电学性质也就不同，从而影响了药物的稳定性、生物利用度及疗效，该种现象在口服固体制剂方面表现得尤为明显。但晶态与晶型是不同的，结晶的外部形态称为晶态（crystal habit）或称晶癖和结晶习性。结晶内部结构具有不同的类别称晶型（crystal form）。

(2) 晶型对稳定性的影响：在药物生产中发现，一些药物如利福平、氨苄西林钠、维生素 B_1 等的稳定性与晶型有很大关系。如利福平有无定型、晶型 A 和晶型 B，无定型稳定性差，而晶型 A 和晶型 B 在同样条件下有较好的稳定性。氨苄西林钠有 A、B 和 C 三种晶型，C 型稳定性较好，A 型与 B 型次之。另外，在制剂工艺中，如粉碎、加热、冷却、湿法制粒都可能导致晶型发生变化。因此在设计制剂时，要对晶型作必要的研究，弄清该物有几种晶型，何种晶型稳定，何种晶型有效。

药物多晶型现象是影响药品质量与临床疗效的重要因素之一，在制剂工艺中，如粉碎、加热、冷却、湿法制粒都可能发生晶型的变化，因此对存在多晶型的药物进行研发时，应对其晶型分析予以特别的关注，目前鉴别晶型主要是针对不同的晶型具有不同的理化特性及光谱学特征来进行的。

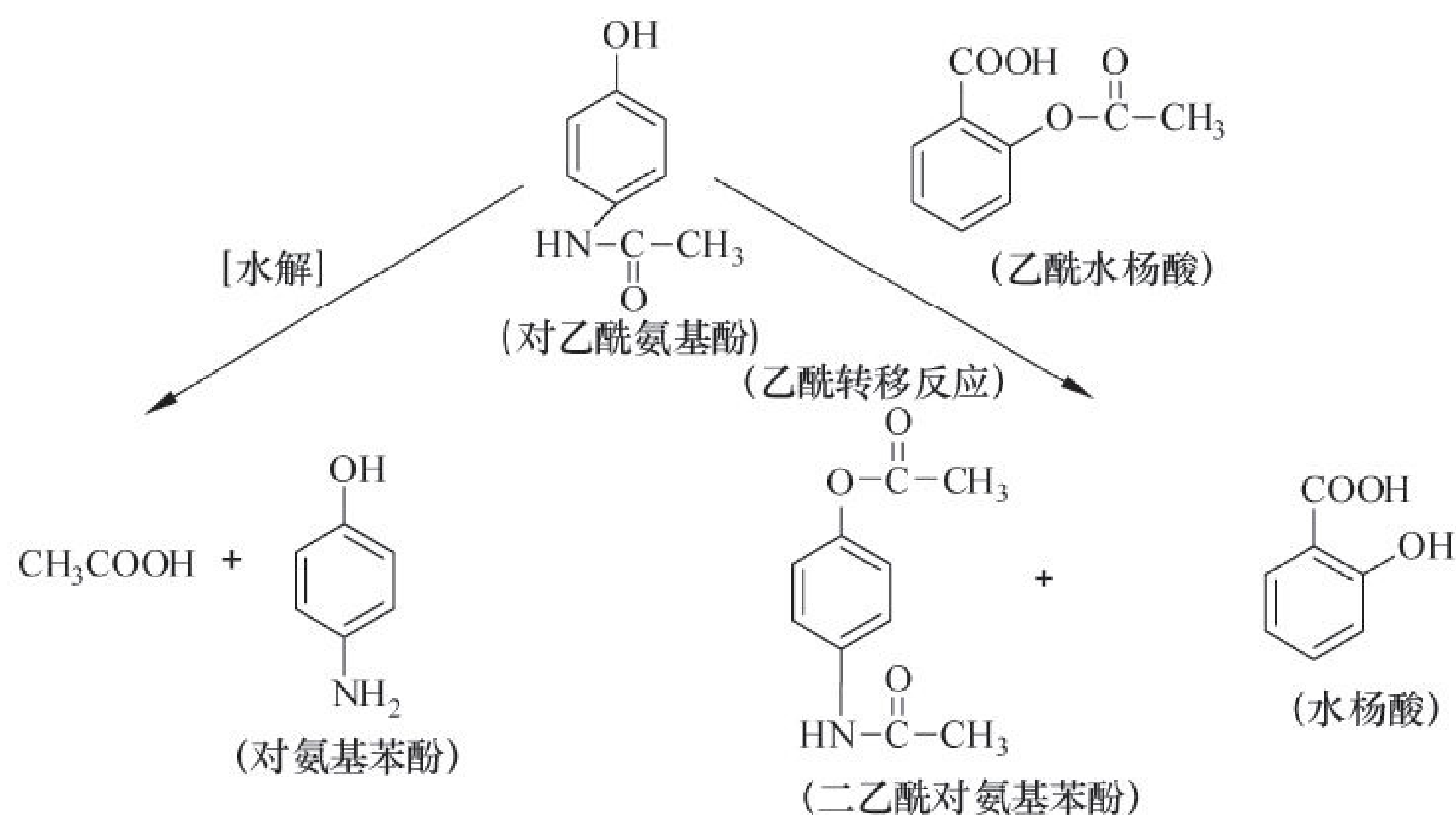
(3) 研究晶型的方法：有差热分析、差示扫描量热法、X 射线单晶结构分析、X 射线粉末衍射、红外光谱、核磁共振谱、热显微镜和溶出速度法等，上述所提及的药物晶型确定方法多数仅能反映药物不同晶型某一方面的物理性质。因此，不同测试手段的综合运用，可达到对药物晶型的全面认识，近年来出现的红外与热显微镜法，以及差示扫描量热法与热显微镜法联用方法即是该思路的一种体现。

3. 固体药物之间的相互作用 固体剂型中组分之间的相互作用导致组分的分解，如由于非那西汀的某些毒副作用，故逐渐用对乙酰氨基酚（扑热息痛）代替非那西汀生产复方乙酰水杨酸片剂（APC）。现在发现乙酰水杨酸与对乙酰氨基酚之间有乙酰转移反应，也可能使对乙酰氨基酚直接水解（图 2-4），在处方设计与生产中对这些问题应予以充分注意。

4. 固体药物分解中的平衡现象 虽然固体药物分解动力学与溶液不同，然而温度对于反应速度的影响，一般仍可用 Arrhenius 方程来描述。但在固体分解中若出现平衡现象，则不宜使用 Arrhenius 公式，而要用 Van't Hoff 方程来处理。

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \alpha \tag{2-16}$$

式（2-16）中，ΔH 为反应热；α 为常数。以平衡常数 K 的对数对 $1/T$ 作图，得一直线。将直接外推到室温，也可求出室温时的平衡常数及平衡浓度，就能估计药物在室温时的分解限度，在此类问题中，如果最后达到平衡，速度常数对预测稳定性没有什么重要意义。



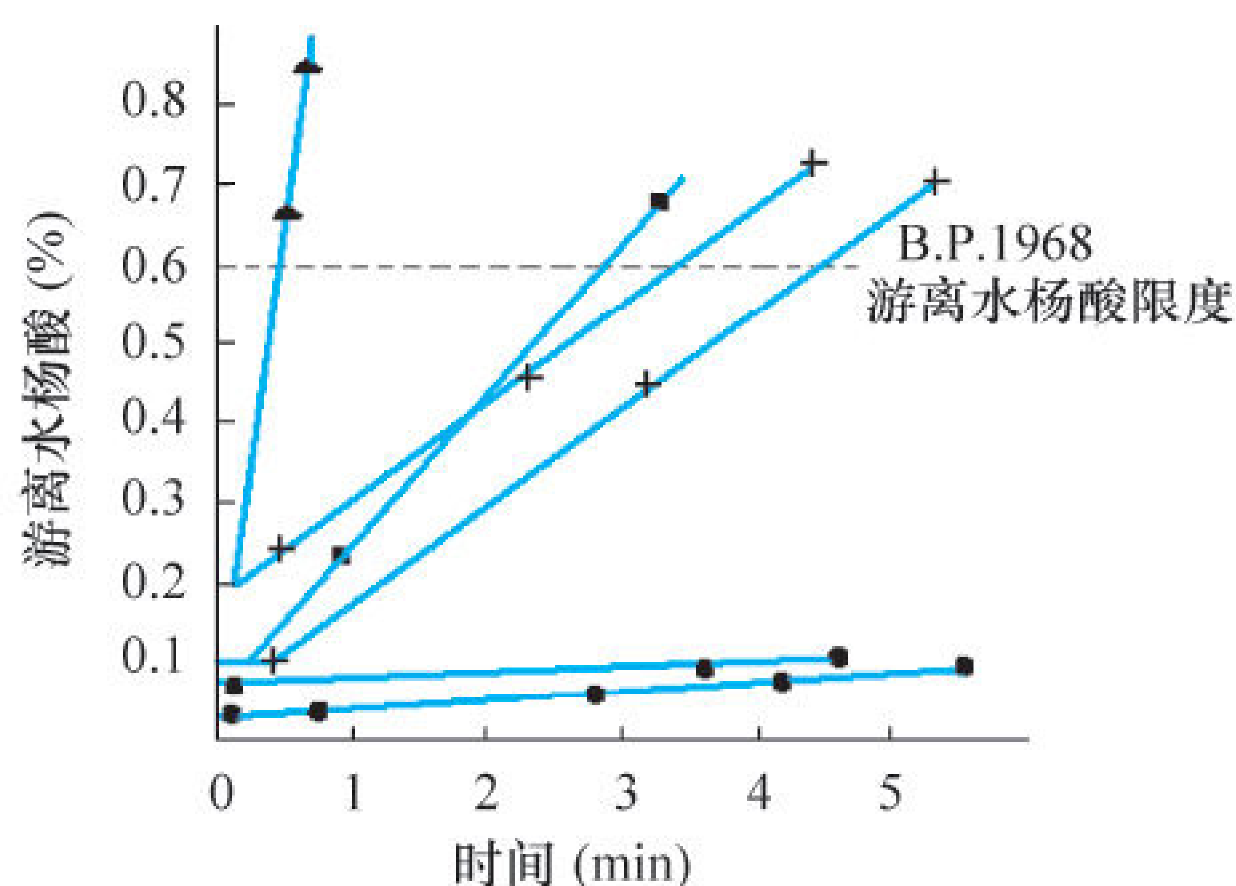


图 2-4 复方乙酰水杨酸片 37℃加速试验

•. 乙酰水杨酸＋非那西汀＋可待因；▲. 乙酰水杨酸＋对乙酰氨基酚＋可待因＋硬脂酸镁

×. 乙酰水杨酸＋乙酰氨基酚＋可待因；■. 乙酰水杨酸＋对乙酰氨基酚＋可待因＋滑石粉

二、固体药物制剂的化学降解动力学

近年来由于纯固体分解动力学的发展，使我们有可能应用其原理来研究固体药物及其制剂的分解动力学，但这方面的问题比较复杂，这里只介绍几个主要的动力学原理。

1. 成核作用理论 有些药物，如对氨基水杨酸钠在无水条件下的热分解呈 S 型曲线，曲线分 3 部分，开始一段为诱导期，中间一段为加速期，后一段为衰变期。这类曲线可用成核作用理论解释，降解过程受结晶表面和内部活性核的形成和生长情况所控制，固体药物降解初期，首先要在晶体上出现一些裂隙，产生这种裂隙需要一定的时间，这段时间就是诱导期，诱导期长短与结晶粉末的大小及温度有关，大的结晶诱导期短。结晶在破裂过程中，产生大量的不规则凹口，从而提供了许多新的降解部位，形成足够多的活性核，使反应速度大大加速，这样就出现了加速期。此后，颗粒大小比较均匀，形状也比较一致，不再产生进一步的变化，这样进入了衰变期，此种 S 型降解曲线属于典型的 S 型曲线（图 2-5），一

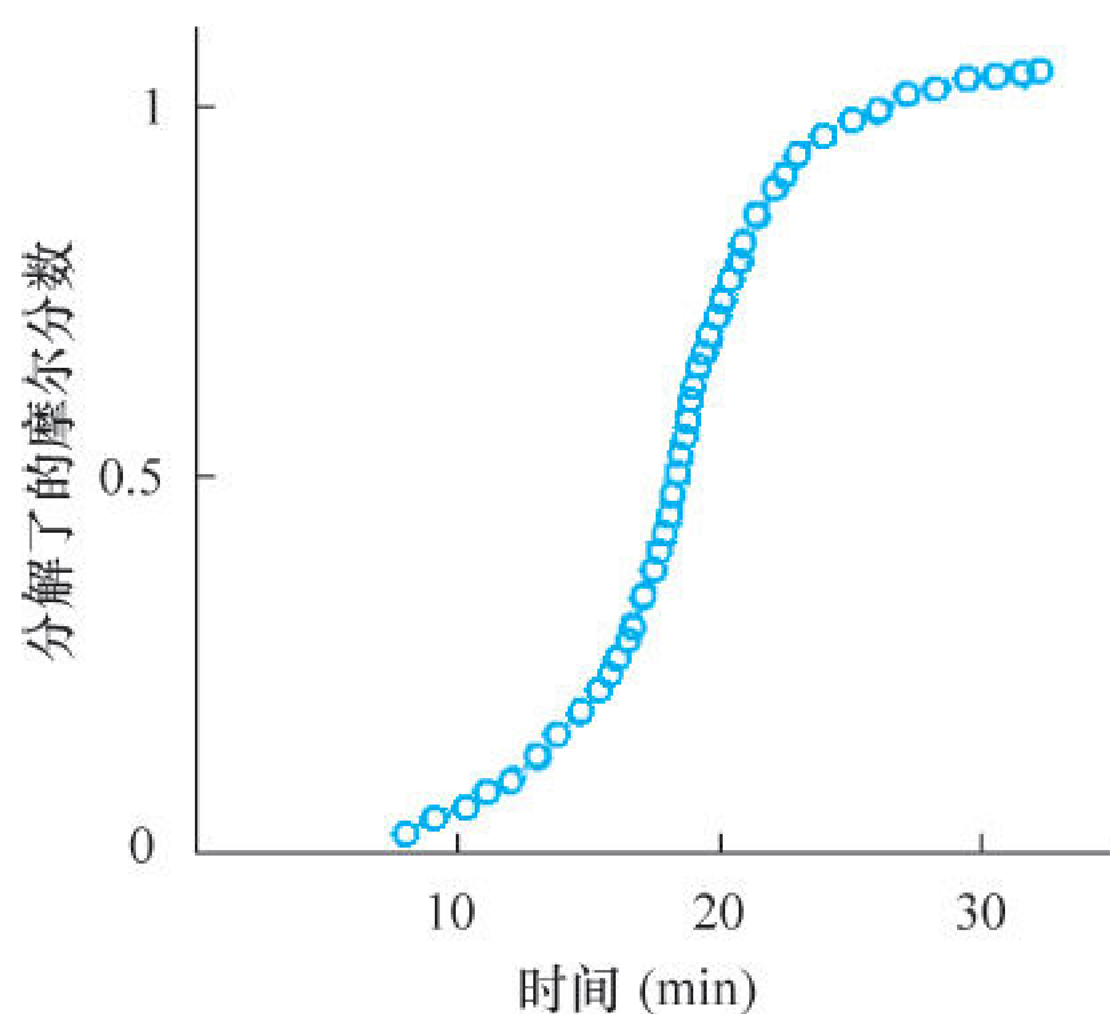


图 2-5 固体药物典型的 S 型降解曲线

般在较高温度下出现。

2. 液层理论　液层理论的基本观点是假设固体药物反应在固体表面液膜相进行，这层液膜很薄，肉眼见不到。Guillory 等用维生素 A 衍生物来验证这个假设。根据 Clausius-Clapeyron 方程与 Raoult 定律，得到下列方程。

$$\ln X = -\frac{\Delta H}{R}\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m}\right) \tag{2-17}$$

式（2-17）中，X 为液相药物的摩尔分数；T_m 为药物熔点；T 为加热热力学温度；ΔH 为熔化热；R 为摩尔气体常数。由式（2-17）可以看出，T_m 值大，则 X 值相应较小，即晶体表面的滤膜要“薄些”。若 k 为速度常数，并与液相药物的摩尔分数成正比，即 $\ln k = A\ln X$，A 为比例常数，故上式可写成：

$$\ln k = -\frac{A\Delta H}{2.303R}\left(\frac{1}{T_m}\right) - \frac{A\Delta H}{2.303RT} \tag{2-18}$$

故熔点高（T_m 大），反应速度小。实践证明维生素 A 苯腙（熔点 181～182℃）在 80℃降解比维生素 A 醋酸酯（熔点 57～58℃）要慢得多，同时说明制备高熔点衍生物也是解决药物稳定性的途径之一。

3. 局部化学分解模式理论　固体分解反应与其几何形态有关，有些药物，如乙酰水杨酸片在含有碳酸氢钠的碱性环境中的降解曲线，开始很快，以后逐渐变慢，这类曲线可用局部化学反应来解释。处理局部化学降解的模型为圆柱体模型，圆柱体模型假设化学物质的半径随时间而线性下降，其变化过程也可用一级反应来处理。

鉴于以上情况，在固体制剂的加速试验设计中，应做到使样品尽量均匀；加热温度适当低些，加热与冷却速度适当慢些，一般采用恒温恒湿仪控制湿度与温度的恒定；尽可能分装为单次测定的量。

第 4 节　药物稳定性的试验方法

一、新药申请药物稳定性试验方法

（一）概述

1. 目的　稳定性试验的目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验确定药品的有效期。

2. 基本要求　稳定性试验的基本要求：① 稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验用一批原料药或一批制剂进行；加速试验与长期试验用三批供试品进行。② 原料药供试品应是一定规模生产的，供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的批量，原料合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂供试品应是放大试验的产品，其处方与工艺应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂、每批放大试验的规模，片剂至少应为 10000 片，胶囊剂至少应为 10000 粒。大体积包装的制剂，如静脉输液等，每批放大规模的数量至少应为各项试验所需总量的 10 倍。特殊品种、特殊剂型所需数量，根据情况另定。③ 供试品的质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致。④ 加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致。⑤ 研究药物稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）的检查方法，并对方法进行验证，以保证

药物稳定性试验结果的可靠性，在稳定性试验中，应重视降解产物的检查。⑥由于放大试验比规模生产的数量要小，故申报者应承诺在获得批准后，从放大试验转入规模生产时，对最初通过的生产验证的3批规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

（二）原料药

1. 影响因素试验 此项试验是在比加速试验更激烈的条件下进行。

（1）目的：影响因素试验的目的是探讨药物的固有稳定性、了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与降解产物，为制剂生产工艺、包装、贮存条件和建立降解产物分析方法提供科学依据。

（2）方法：供试品可以用一批原料药进行，将供试品置适宜的开口容器中（如称量瓶或培养皿），摊成小于等于5mm厚的薄层，疏松原料药摊成小于等于10mm厚的薄层，进行以下试验。当试验结果发现降解产物有明显变化，应考虑其潜在的危害性，必要时应对降解产物进行定性或定量分析。

1）高温试验：供试品开口置适宜的洁净容器中，60℃温度下放置10天，于第5天和第10天取样，按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品含量低于规定限度则在40℃条件下同法进行试验；有明显变化（如含量下降5%）则在40℃条件下同法进行试验；若60℃无明显变化，不再进行40℃试验。

2）高湿度试验：供试品开口置恒湿密闭容器中，在25℃分别于相对湿度90%±5%条件下放置10天，于第5天和第10天取样，按稳定性重点考察项目要求检测，同时准确称量试验前后供试品的重量，以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重5%以上，则在相对湿度75%±5%条件下，同法进行试验；若吸湿增重5%以下，其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐溶液，根据不同相对湿度的要求，可以选择氯化钠饱和溶液（相对湿度75%±1%，15.5～60℃）或硝酸钾饱和溶液（相对湿度92.5%，25℃）。

3）强光照射试验：供试品开口放在装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内，于照度为（4500± 500）lx的条件下放置10天，于第5天和第10天取样，按稳定性重点考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。

根据药物的性质必要时可设计试验，探讨pH与氧及其他条件对药物稳定性的影响，并研究分解产物的分析方法。创新药物应对分解产物的性质进行必要的分析。

2. 加速试验

（1）目的：此项试验是在加速条件下进行，其目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。

（2）条件：供试品要求3批，按市售包装，在温度40℃±2℃，相对湿度75%±5%的条件下放置6个月。所用设备应能控制温度±2℃，相对湿度±5%，并能对真实温度与湿度进行监测。

（3）取样时间：在试验期间第1个月、2个月、3个月、6个月末分别取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如6个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件下即在温度30℃±2℃，相对湿度65%±5%的情况下（可用重铬酸钠饱和溶液，30℃，相对湿度64.8%）进行加速试验，时间仍为6个月。加速试验，建议采用隔水式电热恒温培养箱（20～60℃），箱内放置有一定相对湿度饱和盐溶液的干燥器，设备应能控制所需温度，且设备内各部分温度应该均匀，并适合长期使用；也可采用恒温恒湿箱或其他适宜设备。

对温度特别敏感的药物，预计只能在冰箱中（4～8℃）保存，此类药物的加速试验，可在温度25℃±2℃，相对湿度60%±10%的条件下进行，时间为6个月。

3. 长期试验

（1）目的：长期试验是在接近药物的实际贮存条件下进行，其目的是为制订药物的有效期提供依据。

（2）条件：供试品 3 批，市售包装，在温度 25℃±2℃，相对湿度 60%±10%的条件下放置 12 个月，或在温度 30℃±2℃，相对湿度 65%±5%的条件下放置 12 个月。这是从我国南方与北方气候的差异考虑的，至于上述两种条件选择哪一种由研究者确定。

（3）取样时间：每 3 个月取样一次，分别于 0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后，仍需继续考察，分别于 18 个月、24 个月、36 个月取样进行检测。将结果与 0 个月比较，以确定药物的有效期。由于试验数据的分散性，一般应按 95%可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如 3 批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期，若差别较大则取其最短的为有效期。如果数据表明，测定结果变化很小，说明药物是很稳定的，则不作统计分析。

对温度特别敏感的药物，长期试验可在温度 6℃±2℃的条件下放置 12 个月，按上述时间要求进行检测，12 个月以后，仍需按规定继续考察，制订在低温贮存条件下的有效期。

长期试验采用的温度为 25℃±2℃、相对湿度为 60%±10%，或温度 30℃±2℃、相对湿度 65%±5%，是根据国际气候带制定的，中国总体来属于亚热带，部分地区属湿热带，故长期试验采用温度为 25℃±2℃、相对湿度 60%±10%，或温度 30℃±2℃、相对湿度 65%±5%，与人用药品注册技术要求国际协调会（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，ICH）采用的条件基本是一致的。

原料药进行加速试验与长期试验所用包装应采用模拟小桶，但所用材料与封装条件应与大桶一致。

（三）药物制剂

药物制剂稳定性研究，首先应查阅原料药稳定性有关资料，特别了解温度、湿度、光线对原料的稳定性的影响，并在处方筛选与工艺设计的过程中，根据主药与辅料的性质，参考原料药的试验方法，进行影响因素试验、加速试验与长期试验。

1. 影响因素试验

（1）目的：药物制剂进行此项试验的目的是考察制剂处方的合理性与生产工艺及包装条件。

（2）条件：供试品用 1 批进行，将供试品如片剂、胶囊剂、注射剂（注射用无菌粉末如为西林瓶装，不能打开瓶盖，以保持严封的完整性），除去外包装，置适宜的开口容器中进行高温试验、高湿度试验与强光照射试验，试验条件、方法、取样时间与原料药相同，重点考察项目见表 2-3。

2. 加速试验

（1）目的：此项试验是在加速条件下进行，其目的是通过加速药物制剂的化学或物理变化，探讨药物制剂的稳定性，为处方设计、工艺改进、质量研究、包装改进、运输、贮存提供必要的资料。

（2）条件：供试品要求 3 批，按市售包装，在温度 40℃±2℃、相对湿度 75%±5%的条件下放置 6 个月。所用设备与取样间隔完全与原料药相同。溶液剂、混悬剂、乳剂、注射剂等含有水性介质的制剂可不要求相对湿度。

对温度特别敏感的药物制剂，后续试验方法也与原料药相同。

乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用温度 30℃±2℃、相对湿度 65%±5%的条件进行试验，其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器中的药物制剂，例如低密度聚乙烯制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等，则应在温度 40℃±2℃、相对湿度 25%±5%的条件（可用 $CH_3COOK \cdot 1.5H_2O$ 饱和

溶液）进行试验。

3. 长期试验

（1）目的：长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行，其目的是为制订药品的有效期提供依据。

（2）条件：供试品 3 批，市售包装，具体方案完全与原料药相同。对于包装在半透性容器中的药物制剂，则应在温度 25℃±2℃、相对湿度 40%±5%，或 30℃±2℃、相对湿度 35%±5% 的条件进行试验。

此外，有些药物制剂还应考察临用时配制和使用过程中的稳定性。

4. 稳定性重点考察项目 《中国药典》（2010 年版）规定的原料药及主要剂型的重点考察项目见表 2-3，表中未列入的考察项目及剂型，可根据剂型及品种的特点制定。

表 2-3 原料药及药物制剂的稳定性重点考察项目参考表

剂型	稳定性重点考察项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、吸湿性以及根据品种性质选定的考察项目
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度
胶囊剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度、水分，软胶囊要检查内容物有无沉淀
注射液	性状、含量、pH 值、可见异物、有关物质，应考察无菌
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质
软膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质
乳膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质、分层现象
糊剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质
凝胶剂	性状、均匀性、含量、有关物质、粒度，乳胶剂应检查分层现象
眼用制剂	如为溶液，应考察性状、可见异物、含量、pH 值、有关物质；如为混悬液，还应考察粒度、再分散性；洗眼剂还应考察无菌；眼膏剂应考察粒度与无菌
丸剂	性状、含量、有关物质，溶散时限
糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH 值
口服溶液剂	性状、含量、澄清度、有关物质
口服乳剂	性状、含量、分层现象、有关物质
口服混悬剂	性状、含量、沉降体积比、有关物质、再分散性
散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度
气雾剂	泄漏率、每瓶主药含量、有关物质、每瓶总揿次、每揿主药含量、雾滴分布
粉雾剂	排空率、每瓶总吸次、每吸主药含量、有关物质、雾粒分布
喷雾剂	每瓶总吸次、每吸喷量、每吸主药含量、有关物质、雾滴分布
颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质，溶化性或溶出度或释放度
贴剂（透皮贴片）	性状、含量、有关物质、释放度、黏附力
冲洗剂、洗剂、灌肠剂	性状、含量、有关物质、分层现象（乳状型）、分散性（混悬型），冲洗剂还应考察无菌
搽剂、涂剂、涂膜剂	性状、含量、有关物质、分层现象（乳状剂）、分散性（混悬型），涂膜剂还应考察成膜性
耳用制剂	性状、含量、有关物质，耳用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
鼻用制剂	性状、pH 值、含量、有关物质，鼻用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查

注：有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）应说明其生成产物的数目及量的变化，如有可能，应说明有关物质中何者为原料中的中间体，何者为降解产物，稳定性试验重点考察降解产物。

二、恒温法

1. 经典恒温法

(1) 理论依据：经典恒温法的理论依据是前述 Arrhenius 指数定律 $k = Ae^{-E/RT}$，其对数形式见本章式 (2-9)。

根据 Arrhenius 方程的对数形式，以 $\lg k$ 对 $1/T$ 作图得一直线，此图称 Arrhenius 图，直线斜率为 $-E/2.303R$，由此可计算出活化能 E，若将直线外推至室温，就可求出室温时的速度常数 (k_{25})。由 k_{25} 可求出分解 10%所需的时间（即 $t_{0.9}$）或室温贮藏若干时间以后残余的药物浓度。

(2) 设计试验：试验设计时，除了确定含量测定方法外，还要进行预试，以便对该药的稳定性有一个基本的了解，然后设计试验温度与取样时间。首先设计试验温度与取样时间，然后将样品放入各种不同温度的恒温水浴中，定时取样测定其浓度（或含量），求出各温度下不同时间药物的浓度变化。以药物浓度对时间作图，以判断反应级数。若以 $\lg C$ 对 t 作图得一直线，则为一级反应。再由直线斜率求出各温度下的速度常数，然后按前述方法求出活化能和 $t_{0.9}$。要想得到预期的结果，除了精心设计试验外，很重要的问题是对试验数据进行正确的处理。

(3) 化学动力学参数的计算：有图解法和统计学方法，后一种方法比较准确、合理，故近年来在稳定性的研究中广泛应用。

下面介绍线性回归法。例如某药物制剂，在 40℃、50℃、60℃、70℃4 个温度下进行加速试验，测得各个时间的浓度确定为一级反应，用线性回归法求出各温度的速度常数，结果见表 2-4。

表 2-4　动力学数据表

t（℃）	$1/T\times10^3$	$k\times10^5$（h^{-1}）	$\lg k$
40	3.192	2.66	−4.575
50	3.094	7.94	−4.100
60	3.001	22.38	−3.650
70	2.913	56.50	−3.248

将上述数据（$\lg k$ 对 $1/T$）进行一元线性回归，得回归方程：

$$\lg k = -4765.98/T + 10.64$$

$$E = -(-4765.98)\times2.303\times8.319 = 91309.77\ (\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}) = 91.31\ (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$$

2. 简便法　鉴于经典恒温法试验及数据处理工作量大、费时等缺点，出现了一些简化的方法，其理论仍是基于化学动力学原理和 Arrhenius 指数定律。如减少加速试验温度数的方法（温度系数法），或减少取样次数的方法（初均速法），或简化数据处理的方法（活化能估算法）等，尽管简便法的准确性可能有不同程度的降低，但其预测结果仍有一定的参考价值。

(1) 温度系数法（Q_{10} 法）：即依据 Van't Hoff 规则建立的一种测定物质稳定性的简便方法。

1) 公式：设 Q_{10} 为温度增加 10℃相邻的两温度的反应速度常数的比值，其表示式为

$$Q_{10} = k_{(T+10)}/k_T \tag{2-19}$$

若以 $t^1_{0.9}$、$t^2_{0.9}$ 分别表示在温度 T_1 和 T_2 时降解 10%所需的时间，k_{T_1} 与 k_{T_2} 分别表示在温度 T_1 和 T_2 时速度常数，则有

$$k_{T_2}/k_{T_1} = t^1_{0.9}/t^2_{0.9} \tag{2-20}$$

$$t^1_{0.9}/t^2_{0.9} = Q_{10}(T_2 - T_1)/10 \tag{2-21}$$

2) 方法：先通过两个相差 10℃的温度进行加速试验，求出两个温度下的反应速度常数。算

出 Q_{10}，进而算出室温下的 $t_{0.9}$。由于该方法的受试温度点较少，准确性较差，然而其准确性比活化能估算法高。

3）举例：测得克拉霉素溶液（pH 值 3.5）在 50℃、60℃的一级降解速度常数分别为 $6.301\times10^{-5}\ \text{min}^{-1}$、$1.531\times10^{-4}\ \text{min}^{-1}$，用 Q_{10}法计算室温（25℃）下的有效期。

按已知条件可以计算出克拉霉素溶液的 Q_{10} 及 50℃下的有效期：

$$Q_{10}=k_{(T+10)}/k=2.4298,\quad t_{0.9}^{2}=1672.8\text{min}=27.9\text{h}$$

根据式（2-21）可以计算出室温下的有效期：

$$t_{0.9}^{1}=27.9\times2.4298\times2.5=169.479\text{h}=7.06\text{d}$$

（2）初均速法：初均速指反应开始阶段的平均速度，即反应开始阶段单位时间内药物含量的变化。

1）公式：设在某温度 T 进行反应，药物的原始含量为 C_0，时间 t 后的含量为 C，则反应的初均速度 V_0 为

$$V_0=\frac{C_0-C}{t} \tag{2-22}$$

若在不同温度 T_1、T_2、…、T_i（一般 $i=8\sim9$）做 i 次试验，得各初均速分别为 V_{01}、V_{02}、…、V_{0i}，以 $\ln V_0$对 $1/T$ 作图，得一直线，其方程为

$$\ln V_0=\ln A-\frac{E}{RT} \tag{2-23}$$

2）方法：式（2-23）与 Arrhenius 方程相似，只是以 V_0代替 k_0从直线外推至室温的 V_0，进而可求有效期。许多药物的降解是复杂反应，尤其是自动催化反应、光化反应或链反应，由于后期的反应机制更为复杂，不同时间内和不同温度下的反应机制可能不同，因而反应级数也不同。而初均速法的特点是只需测定反应初期药物的含量变化，这样可避免反应后期副作用的干扰。

本方法由于每一温度下只采取一个样品点，易产生试验误差，通过增加测定的温度数，可以抵消此试验误差。为了排除副作用的干扰，应采用初瞬时速度，即在 C- t 曲线上在 $t\rightarrow0$ 时求出曲线的斜率 $\left(-\frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t}\right)$，这样每个温度均需测定几个时间点的样品浓度，试验次数大为增加。为了减少试验次数，只要保证试验过程与结果的准确性，用初均速代替初瞬时速度是可行的。

（3）活化能估算法

1）公式：根据 Arrhenius 指数定律可推导出：

$$\lg\frac{k_2}{k_1}=\frac{E}{2.303R}\cdot\frac{T_2-T_1}{T_2T_1} \tag{2-24}$$

由于反应速度常数 k 与有效期 τ 成反比，式（2-24）可写成：

$$\lg\frac{\tau_1}{\tau_2}=\frac{E}{2.303R}\cdot\frac{T_2-T_1}{T_2T_1} \tag{2-25}$$

2）方法：由式（2-25），根据大多数药物降解反应活化能在 $41.86\sim83.72\text{kJ}\cdot\text{mol}^{1}$之间，可估算出在某一温度下，样品需加速试验多长时间，若其含量不低于标示量 90%时，即能确定室温下药物有效期在设定的时间之内。

3）举例：如采用加速温度为 45℃（$T_2=45+273.2$），要求室温（$T_1=25+273.2$）下药物的有效期 $\tau_1=24$ 个月，若活化能为 $83.72\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$，代入式（2-25）求得 τ_2 为 2.9 个月。活化能为

41.86kJ・mol^{-1}，则 τ_2 为 8.3 个月。

其他加速温度和时间可依法计算，结果见表 2-5 所示。

表 2-5　预测有效期 2 年所需加速试验的温度与时间

加速温度（℃）	最长时间	最短时间
37	14.7 个月	6.5 个月
45	8.3 个月	2.9 个月
60	4.1 个月	3 周
85	6 周	2.5 日

从表 2-5 中的数据可以看出，如果在 45℃加速试验 2.9 个月，制剂含量在标示量 90%以上，则此制剂在室温 25℃时有效期可能为 2 年。若在同样温度下加速试验 8.3 个月，含量还在标示量 90%以上，则此制剂室温有效期一定可达 2 年。

3. 注意事项　恒温法中除以上方法外，还有多元线性模型法、单点法、列线图解法（算图法）等。采用恒温法进行加速试验应注意以下几点：①选择适宜的试验温度；②确定合理的取样时间间隔，以能较明显地测出含量或与之有关的某一物理性质的变化为准；③恒温法适用于反应速度随温度升高而增大的反应，且活化能在 40～120kJ・mol^{-1} 者最适宜；④由于光化反应、链反应或自动催化反应与由热引起的降解反应的机制不同，故本方法不适用；⑤被测体系不应发生相变化，含蛋白质的制品在高温会变性，即高温与室温的物态不同，就不能外推；⑥不适宜由微生物引起的药物降解反应。

三、线性变温法

1. 概念　线性变温法又称为非恒温法，变温法是在恒温法的基础上发展起来的，它使加速试验的温度按预先设计的速度循序上升，反应过程中定时取样测含量，直至反应到预定的温度而停止，然后处理试验数据，求出有效期。

此方法耗时少、样品检测量小，一次连续试验可获得全部数据，但应备有控制温度循序上升的程序升温仪。

2. 公式　线性变温法的温度与时间的关系为

$$1/T_0-1/T_t=2.303\alpha\lg(1+bt) \tag{2-26}$$

式（2-26）中，T_0 为初始时的绝对温度；T_t 为 t 时间的绝对温度；t 为时间；b 为升温系数，可由 α 确定，$\alpha=1/2.303T_0$。

按式（2-26）升温，温度随时间呈线性变化，根据式（2-26）并结合 Arrhenius 公式及有关级数的方程得出下列通式：

$$\lg f(C)=\lg k_0-[b(1+\alpha E/R)]+(1+\alpha E/R)\lg(1+bt) \tag{2-27}$$

式（2-27）中，$f(C)$ 为浓度函数，对于零级反应：$f(C)=C_0-C$；对于一级反应：$f(C)=\ln C_0/C$，C_0 与 C 分别为初始时和 t 时的浓度。

3. 方法　以 $f(C)$ 对 $\lg(1+bt)$ 作图得直线，直线的斜率为 $(1+\alpha E/R)$，截距为 $\lg k_0-[b(1+\alpha E/R)]$，可根据斜率和截距求出活化能 E 和速度常数 k_0。然后由式（2-28）可以算出 $k_{25℃}$，从而求出 $t_{0.9}$。

$$k_{25℃}=\lg k_0-\frac{E(T_0-298.2)}{2.303\times 298.2RT_0} \tag{2-28}$$

除上述线性升温法外，还有对数升温法、台阶升温法、倒数升温法及自由升温法等，其数据处理多借助于计算机。

在使用变温法时，应根据药物的稳定性恰当地选择适宜的升温范围和升温速度。一般对稳定的药物升温范围可适当大些，而升温度速度可适当小些，以使反应进行完全。试验中应使反应尽量完全，才能得到含量的函数与时间的线性关系。

四、热分析方法测定药物动力学参数

1. 概述

（1）概念：热分析方法（thermal analysis methods）是在程序温度的控制下（等速升温、降温或恒温）测量物质的理化性质随温度变化的一项技术。它是用热力学的观点与方法（能量变化反映物质的状态变化）来分析研究一个体系（如纯物质、混合物等）发生物理变化（相变如熔点、转晶、液晶⇌胶晶等）与化学变化（分解、氧化、聚合等）时所伴随发生的以热的形式表现出来的能量变化。通过热分析仪把能量变化转化为热谱曲线或热重曲线，使人们将其作为定量或定性信息来判断体系所发生变化的属性。

（2）分类：根据所测量的物理量的性质可有多种热分析方法，其中差热分析法（differential thermal analysis，DTA）、差示扫描量热法（differential scanning calorimetry，DSC）、热重法（thermogravimetry，TG）最为常用。DTA 法是在程序温度控制下，测量物质与参比物（基准物）之间温度差随温度变化的一种技术；DSC 法是在程序温度控制下，测量物质与参比物之间能量差随温度变化的一种技术；TG 法是在程序温度控制下，测量被测量物质的质量（或重量）随温度变化的一项技术。

2. 热分析法测定药物动力学参数的方法与原理 应用热分析法研究固体药物反应动力学，预测药物的稳定性，具有简便、快捷、药品用量少、数据重现性好等特点，因此该方法已广泛用于药物稳定性的研究。DTA、DSC、TG 等方法均可用来作为测定药物动力学数据的手段，其数据处理有多种方法，但大体上分为两大类，即微分法和积分法。

（1）Doyle-Ozawa 积分法

1）公式：

速度方程：
$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=\frac{A}{\beta}\cdot \mathrm{e}^{-E/RT}\cdot(1-X)^{n} \tag{2-29}$$

积分式：
$$\lg\beta=\lg(AE/R)-\lg F(x)-2.315-0.4567E/RT \tag{2-30}$$

式（2-29）中，β 为升温速度（℃ · min^{-1}）；E 为反应活化能；R 为气体常数；x 为反应分数；n 为反应级数；$F(x)$ 为反应产物随温度变化的函数；T 为热力学温度；A 为指前因子。当 x 已知时，以 $\lg\beta$ 对 $1/T$ 作图为一直线，由直线可得到 E、A。

2）方法：当 x 未知时，先测定不同升温速度 β 下样品和 TG 曲线或 DTA 曲线（图 2-6），由图可得到同一个降解分数对应的几个不同升温速度，然后根据降解分数相同的各点，即在 x 一定的条件下，以 $\lg\beta$ 对 $1/T$ 作图得到一组曲线（图 2-7）。从图上可以看出各条线是相互平行的，各自表示在不同转化分数情况下的 $\lg\beta$ 与 $1/T$ 之间的关系，由直线斜率与截距求出 A、E。

（2）Piloyan 微分法：该方法是在任一升温速度下从固体分解曲线（DTA）求 E 的方法。

1）公式：反应开始物质分解速度和 DTA 曲线与基线偏离距离之间的关系为

$$\Delta T=S\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} \tag{2-31}$$

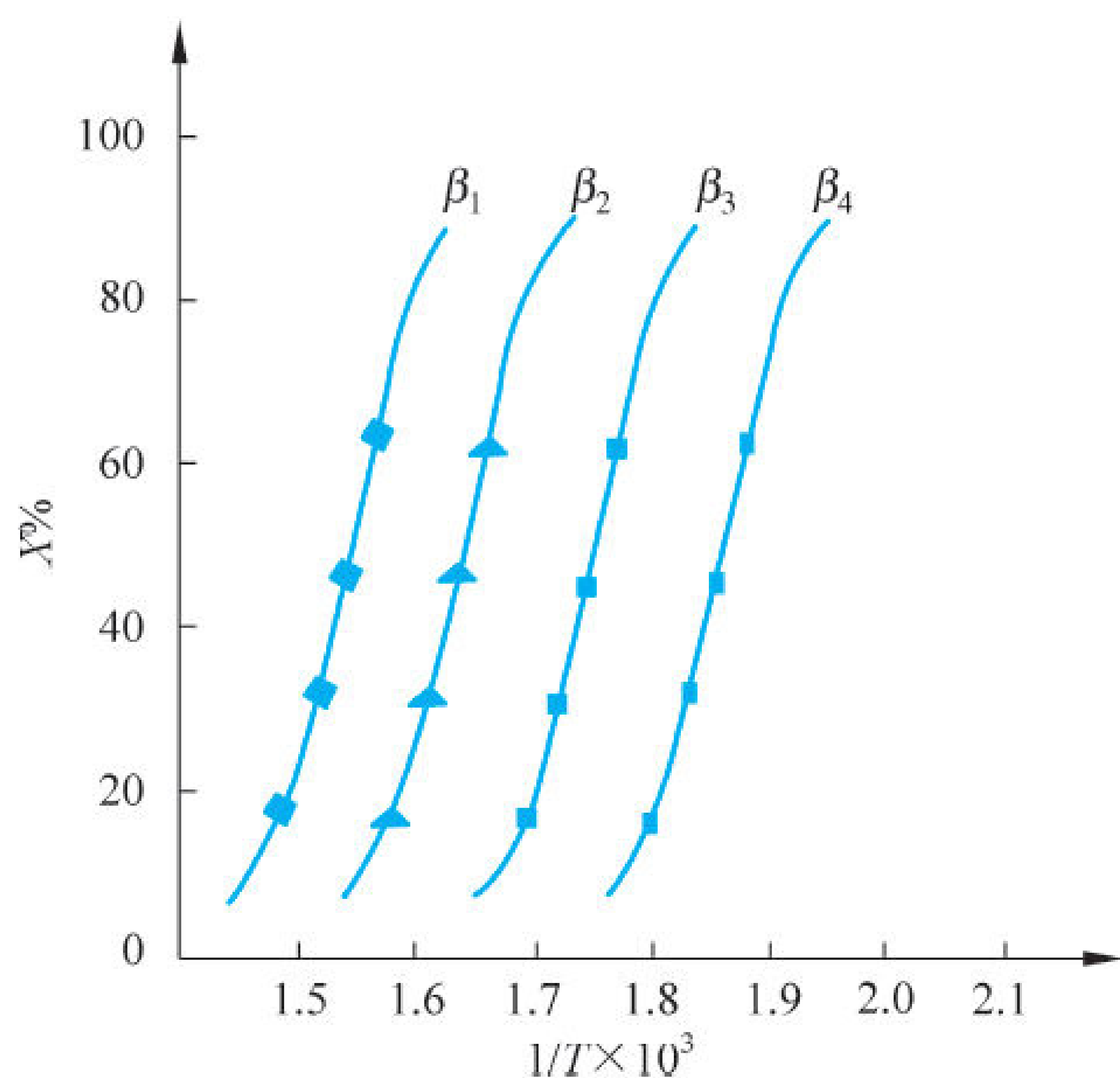


图 2-6 x-1/T 曲线示意图

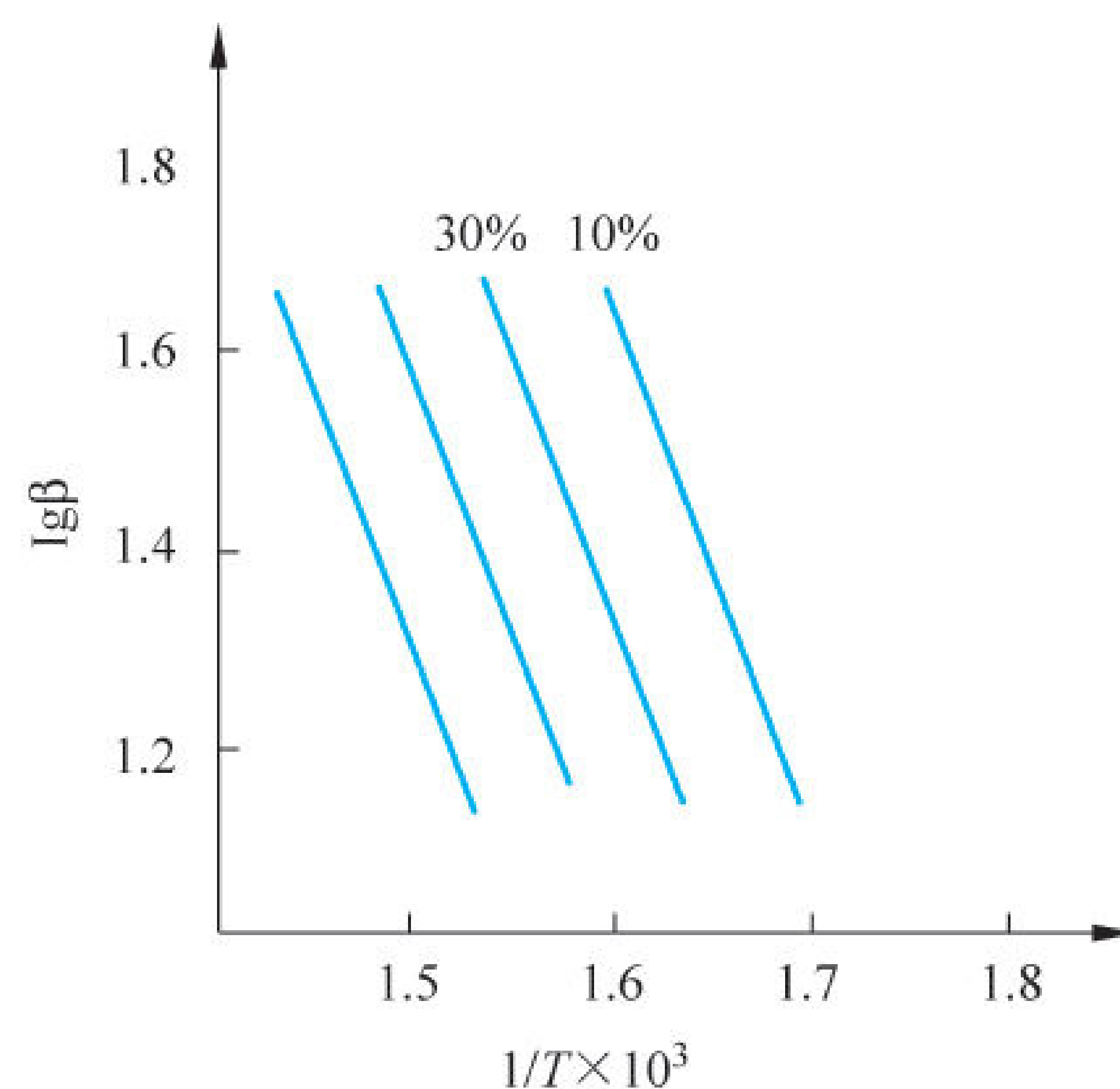


图 2-7 lgβ-1/T 曲线示意图

式（2-31）中，ΔT 为 DTA 曲线与基线偏离之间的距离，S 为热效应面积，则反应速度为

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=\frac{A}{\beta}\cdot \mathrm{e}^{-E/RT}\cdot f(x) \tag{2-32}$$

式（2-32）代入式（2-31）并取对数得

$$\ln\Delta T=\ln S+\ln A+\ln f(x)-E/RT \tag{2-33}$$

若 A、S 为常数，则

$$\ln\Delta T=\ln f(x)-E/RT+C \tag{2-34}$$

分解开始阶段，转化率低，即 $x\approx0.05\sim0.08$，$\ln f(x)$ 可略去不计，式（2-34）可简化为

$$\ln\Delta T=C-E/RT \tag{2-35}$$

2）方法：式（2-35）中 ΔT 可直接从 DTA 曲线上测得，T 为反应进行不同程度时 DTA 曲线上与 ΔT 对应的热力学温度（图 2-8）。以 $\ln\Delta T$ 对 $1/T$ 作图（图 2-9），由直线斜率可得到 E，进而可得到 A 及 k、$t_{0.9}$。

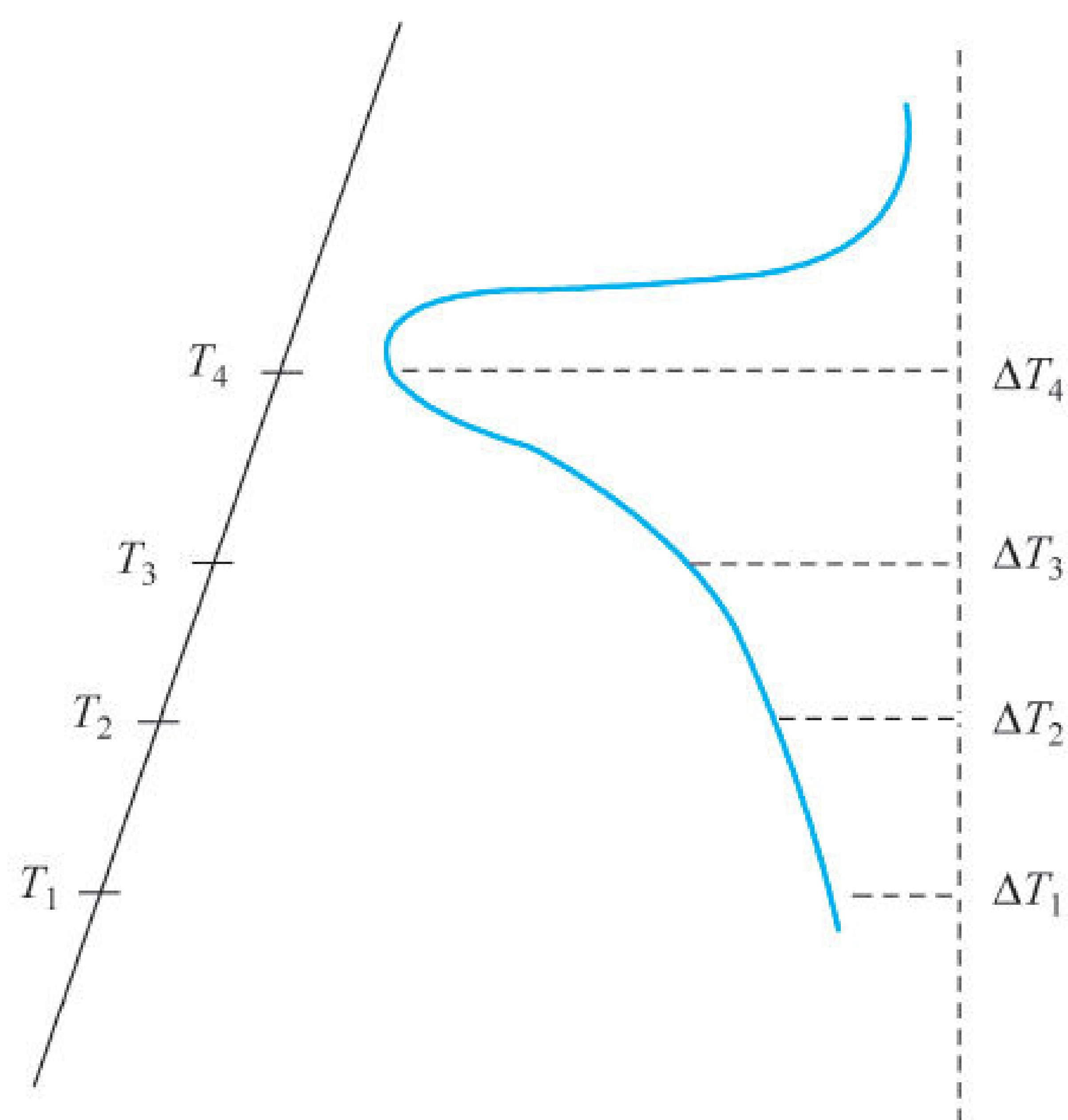


图 2-8 样品的 DTA 曲线示意图

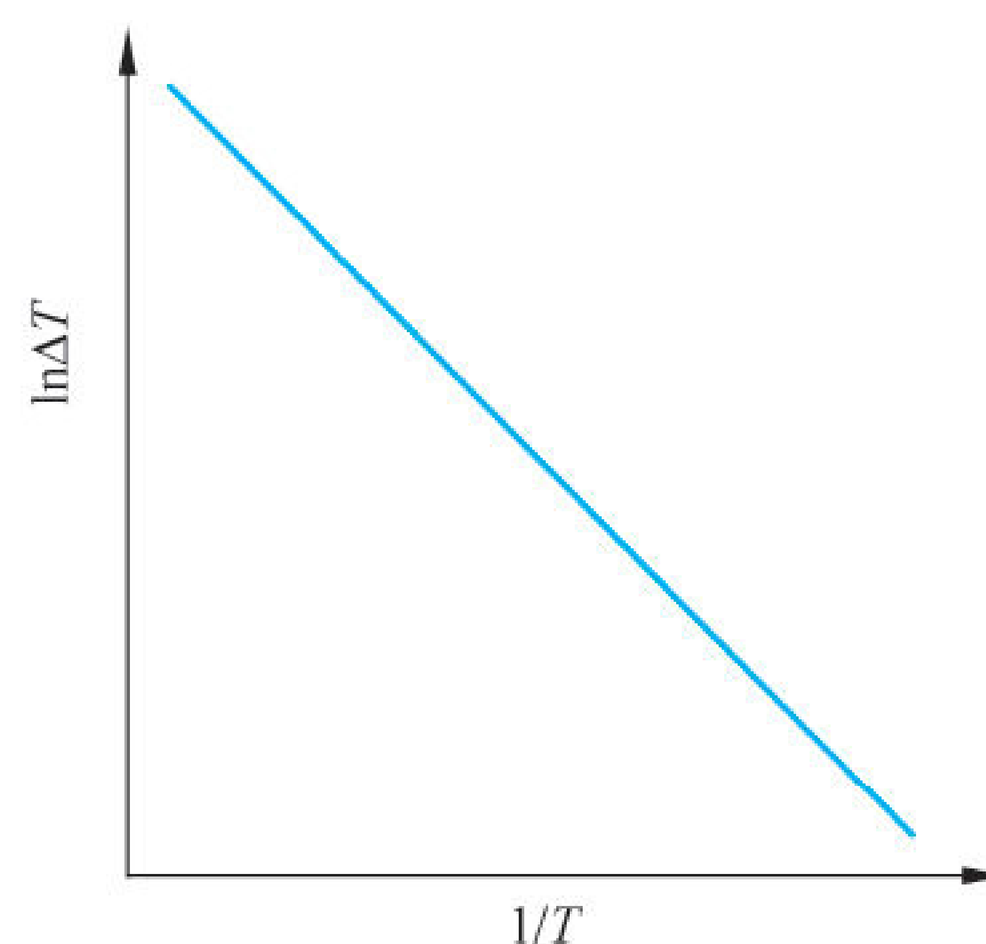


图 2-9 lnΔT-1/T 曲线示意图

（3）Kissinger 微分法

1）公式

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=A(1-x)^{n}e^{-E/RT} \tag{2-36}$$

式（2-36）中，x 为转变分数，在反应进行到某一时刻 t，x 可由下式求得：$x=\frac{W_0-W}{W_0-W_\infty}$，其中 W_0 为样品在反应前的初始重量；W 为反应开始后 t 时刻样品的重量；W_∞ 为反应结束后残留物的重量；反应速度是 x、T 的函数。升温速度 $\beta=-\frac{\mathrm{d}T}{\mathrm{d}t}$（℃ · min^{-1}），当反应速度达到最大时，$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\left(\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}\right)=0$，此时 $T=T_\mathrm{m}$，在 DTA 方法中 T_m 为降解峰的峰顶温度。将 $\beta=-\frac{\mathrm{d}T}{\mathrm{d}t}$ 代入式（2-36）并对 t 求导整理得

$$\frac{E\beta}{RT_\mathrm{m}^2}=An(1-x)_\mathrm{m}^{n-1}\mathrm{e}^{-E/RT_\mathrm{m}} \tag{2-37}$$

当 $n=1$ 时，式（2-37）的对数形式为

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_\mathrm{m}^2}\right)=\ln\frac{AR}{E}-\frac{E}{RT} \tag{2-38}$$

式（2-38）的微分式：

$$\mathrm{d}\left[\ln\left(\beta/T_\mathrm{m}^2\right)\right]/\mathrm{d}\left(1/T_\mathrm{m}\right)=-E/R \tag{2-39}$$

2）方法：式（2-39）与反应级数 n 无关，对同一样品在不同升温速度 β 下，进行差热分析可得到一组 DTA 曲线，测定出各 β 值相对应的峰顶温度 T_m，然后给出 $\ln\left(\frac{\beta}{T_\mathrm{m}^2}\right)$ 对 $\frac{1}{T_\mathrm{m}}$ 的关系图，从所得直线的斜率就可以计算出反应的活化能 E，由直线的斜率和截距求得指前因子 A，近而计算不同温度下的反应速度常数。

反应级数的测定，Kissinger 认为反应级数 n 与 DTA 或 DSC 曲线形状有关，反应级数随峰对称性减小而减小，并提出“峰形指数”的概念，其定义式：

$$n=1.26S^{1/2} \tag{2-40}$$

式（2-40）中峰形指数 S 为 DTA 曲线峰的起始与终止边切线斜率的比值。

3. 热分析方法在药物稳定性研究中的应用举例 以国产差热分析仪（CDR-1 型）考察固体苯唑西林钠的热动力学参数，按 Kissinger 法求得 E 值及 n。其试验条件见表 2-6，DTA 曲线见图 2-10。

表 2-6 苯唑西林钠的热解动力学参数的测定条件

升温速度（℃ · min^{-1}）	图形	DTA 曲线峰温（T_m）/K	气体	试验条件流量（ml · min^{-1}）	记录纸速（min · h^{-1}）
0.5	(a)	455±2（10 次平均值）	空气或氮气	40（或静态）	60（或 300）
1	(b)	458±1（12 次平均值）	空气或氮气	40	300
2	(c)	463±2（13 次平均值）	空气	40（或静态）	300
5	(d)	468±1（9 次平均值）	空气或氮气	40	300
10	(e)	477±2（5 次平均值）	空气或氮气	40	300

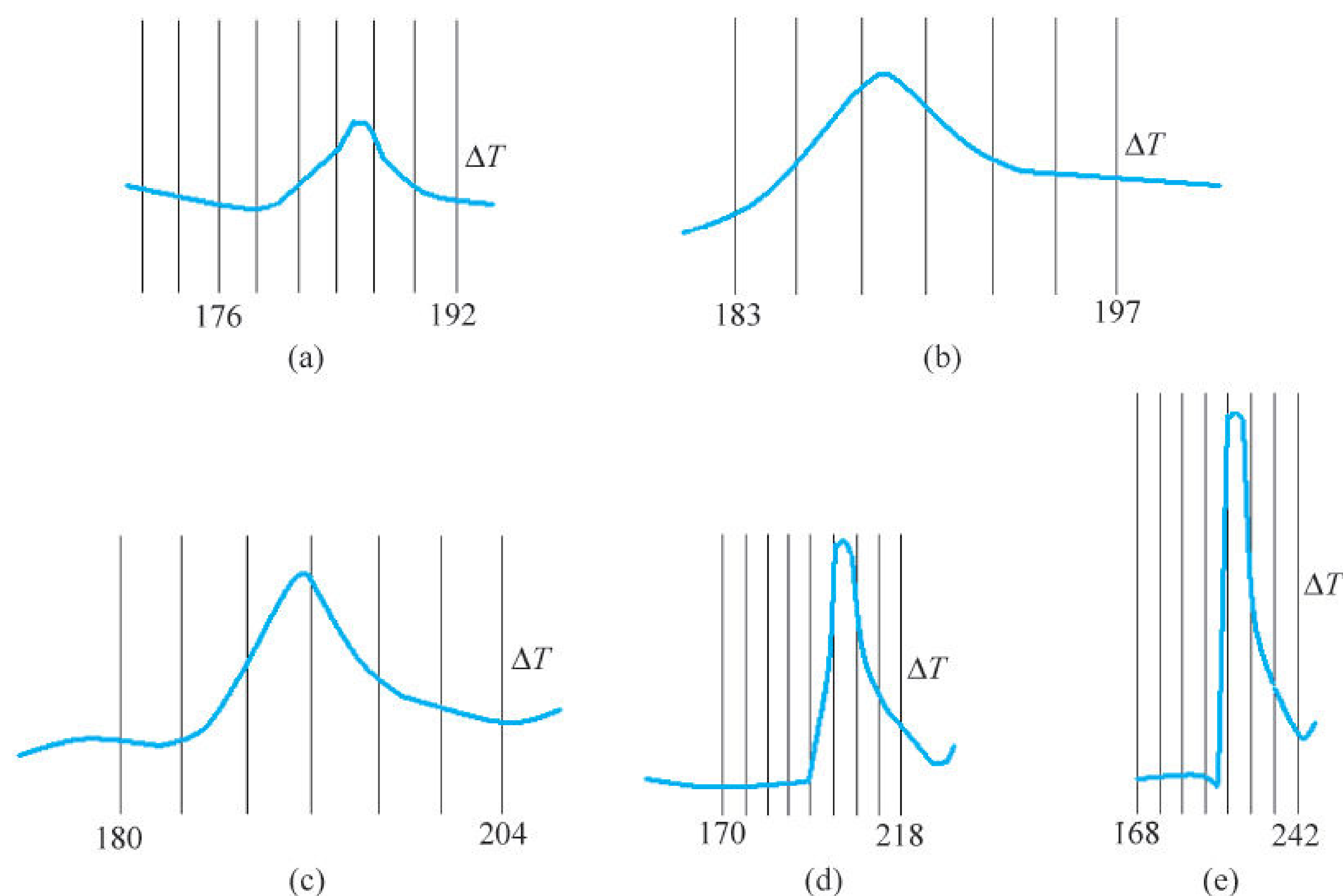


图 2-10　苯唑西林钠各升温速度时的 DTA 曲线

按 $\ln\beta/T_m^2$ 对 $1/T_m$ 作图（图 2-11）得其直线方程为 $Y=66.34-30.03x$。

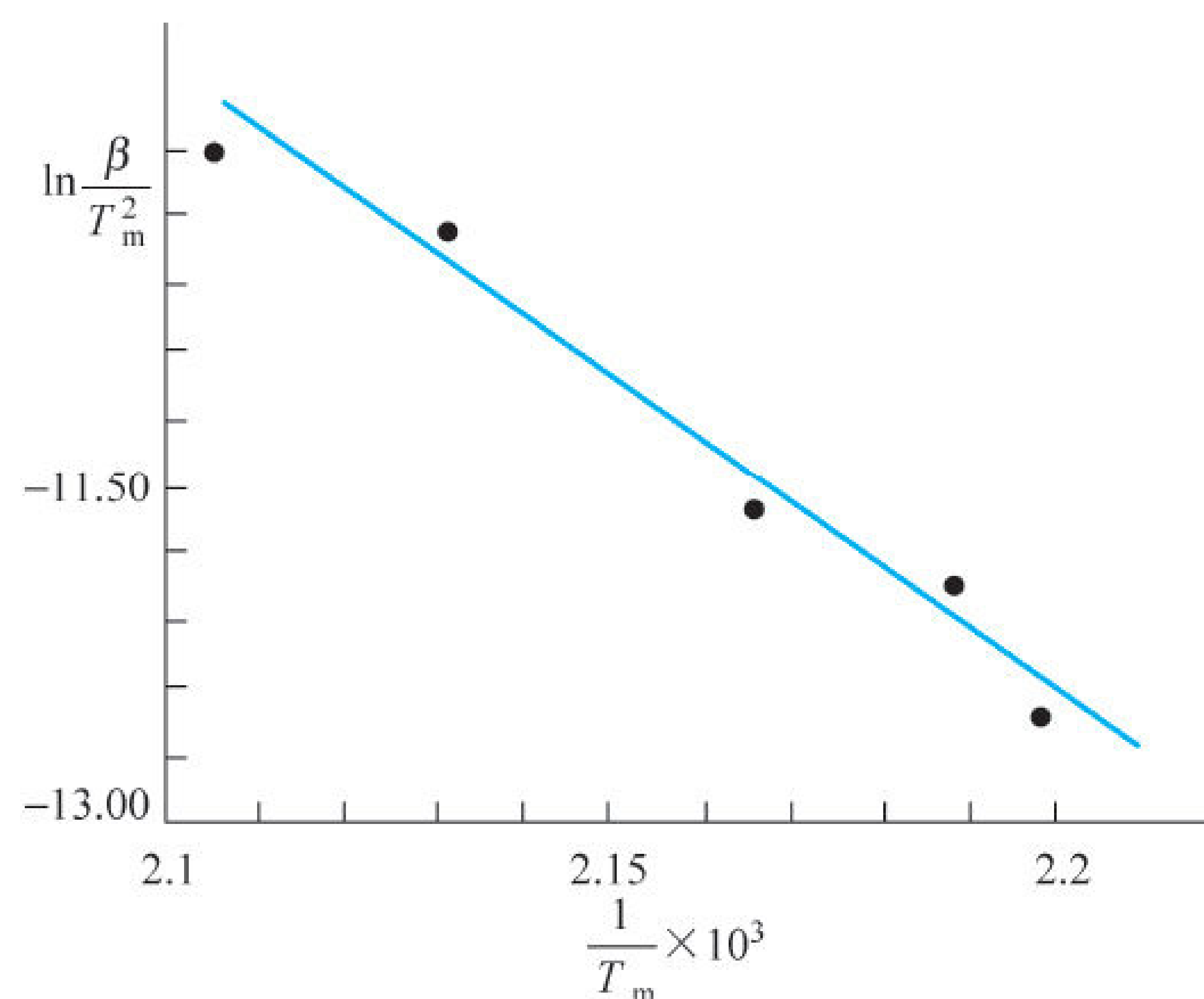


图 2-11　$\ln\beta/T_m^2$ 对 $1/T_m$ 曲线

由斜率求得活化能为 249.8kJ·mol^{-1}。由图 2-12 求得 $S=0.63$，故由式（2-40）得 $n=1.26\times0.63^{1/2}=1$，即为一级反应。

另将固体苯唑西林钠（熔封于安瓿中）61℃恒温加速稳定性试验 248d，含量下降仅约 2%，100℃恒温 104d，含量下降仅约 15%，所以苯唑西林钠是化学性质很稳定的药物，两种方法的结论是一致的。另外，还可以应用 DTA 法进行药物结晶水的脱去和一些药物的盐及其制剂的热解动力学研究。至于应用 DTA 的同时是否结合其他分析方法，如热重分析法（TG）或导数热重分析法（DTG），这取决于反应的物理化学性质及实际工作的需要。

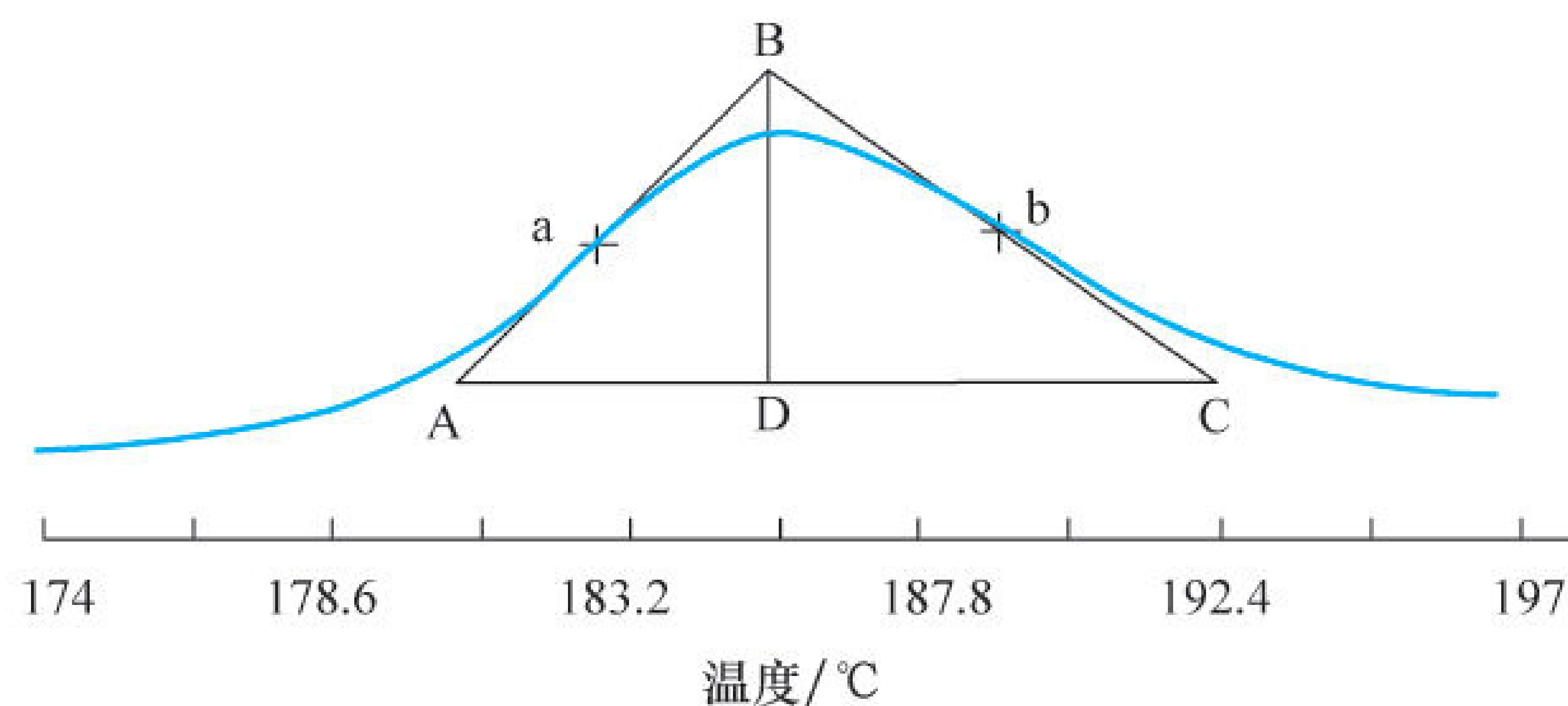


图 2-12　苯唑西林钠的 DTA 峰

学习重点

药物制剂的稳定性指药物在体外的稳定性，是保证药物有效性和安全性的基础，药物制剂稳定性的研究可以用来预测和确定药物制剂的有效期，这在制剂产品开发中是十分重要的。

药物制剂的稳定性主要包括：化学稳定性、物理稳定性、微生物学稳定性 3 个方面。药物制剂稳定性主要考察处方因素（pH、广义的酸碱催化、溶剂、离子强度、表面活性剂、基质或赋形剂）和外界因素（环境因素，包括温度、光线、空气、金属离子、湿度与水分和包装材料）等，从而筛选出最佳处方，为临床提供安全、稳定、有效的药物制剂。

思　考　题

1. 药物制剂稳定性研究意义及其范围是什么？
2. 固体药物制剂稳定性的特点有哪些？
3. 新药研究中制剂稳定性试验方法包括哪些？所对应的试验条件和内容是什么？
4. 请指出如何利用 Arrhenius 方程预测药物的有效期。

（陈立江）

第3章 液体制剂

学习要求

1. 掌握液体制剂的概念、特点与分类；表面活性剂分类、性质与应用；常用低分子溶液型液体制剂的种类与处方分析；混悬剂对药物的要求、物理稳定性、稳定剂及处方分析；乳剂的形成理论、乳化剂及选择、制备方法、处方分析。

2. 熟悉液体制剂的溶剂和附加剂；胶体溶液型液体制剂的性质和制备方法；混悬剂的质量要求、制备及质量评价方法；乳剂不稳定性及质量评价方法。

3. 了解流变学基础；液体制剂质量要求及对溶剂的要求；其他液体制剂与液体制剂的包装和贮存。

第1节 概　　述

一、液体制剂的概念、特点与质量要求

1. 液体制剂的概念　液体制剂（liquid preparations）指药物分散在适宜的分散介质中制成的可供内服或外用的液体形态的制剂。液体制剂通常是将药物（固体或液体），以不同的分散方式（溶解、胶溶、乳化或混悬）和不同的分散程度（分子、离子、胶体、液滴或微粒状态）分散在适宜的分散介质中制成的液体分散体系。

液体制剂的理化性质、稳定性、药效甚至毒性等，都与药物粒子分散度的大小有密切的关系。药物以分子或离子状态分散在介质中，可形成均匀分散的液体制剂，分散度大，吸收快，如低分子溶液剂、高分子溶液剂，为均相液体制剂；药物以胶体、液滴或微粒状态分散在介质中，则形成非均匀分散的液体制剂，分散度比溶液剂小，吸收较快，如溶胶剂、混悬剂、乳剂，为非均相液体制剂。

2. 液体制剂的特点

（1）优点：①药物以分子或微粒状态分散在介质中，分散度大，吸收快，能较迅速地发挥药效；②能减少某些药物的刺激性，如调整液体制剂浓度而减少刺激性，避免口服后由于局部浓度过高而引起胃肠道刺激作用；③某些固体药物制成液体制剂后，有利于提高药物的生物利用度；④给药途径多，可以内服，也可以外用，如用于皮肤、黏膜和人体腔道等；⑤易于分剂量，服用方便，特别适用于婴幼儿和老年患者。

（2）缺点：① 药物分散度大，又受分散介质的影响易引起药物的化学降解等变化，使药效降低甚至失效；② 液体制剂体积较大，携带、运输、贮存都不方便；③ 水性液体制剂容易霉变，需加入防腐剂；④ 非均匀分散的液体制剂，药物的分散度大，分散粒子具有很大的比表面积，易产生一系列的物理稳定性问题。

3. 液体制剂的质量要求 ① 均相液体制剂应是澄明溶液；② 非均相液体制剂药物粒子应分散均匀，液体制剂浓度应准确；③ 口服的液体制剂应外观良好，口感适宜；④ 外用的液体制剂应无刺激性；⑤ 液体制剂应有一定的防腐能力，保存和使用过程不应发生霉变；⑥ 包装容器应适宜，方便患者携带和用药。

二、液体制剂的分类

1. 按分散系统分类

（1）均相液体制剂：药物以分子或离子状态均匀分散的澄明溶液，是热力学稳定的分散体系，包括以下几类：① 低分子溶液剂：也称低分子溶液型液体制剂，是由小分子药物分散在分散介质中形成的均相的液体制剂；② 高分子溶液剂：又称亲液胶体型液体制剂，是由高分子化合物分散在分散介质中形成的均相的液体制剂。

（2）非均相液体制剂：为多相分散体系，药物微粒与分散介质之间有界面存在，是热力学不稳定的分散体系，包括以下几类：① 疏液胶体型液体制剂：由难溶性固体药物以胶体状态分散在分散介质中形成的非均相的液体制剂；② 混悬剂：由难溶性固体药物以微粒状态分散在分散介质中形成的非均相的液体制剂；③ 乳剂：由不溶性液体药物以液滴状态分散在分散介质中形成的非均相的液体制剂。

按分散体系分类，分散相大小决定了分散体系的特征，见表 3-1。

表 3-1 分散体系中分散相大小与特征

分散系统	液体类别	分散相大小（nm）	特征	制备方法
均相	低分子溶液剂	＜1	以分子或离子状态分散，为澄明溶液，体系稳定	用溶解法等制备
	高分子溶液剂	1～500	以分子状态分散，形成均相体系，动力学不稳定	用溶解法制备
	疏液胶体型液体制剂	1～100	以分子聚集体分散，形成非均相体系，热力学不稳定	用分散法和凝聚法制备
非均相	乳剂	＞100	以小液滴状态分散，形成非均相体系，热力学和动力学均不稳定	用分散法制备
	混悬剂	＞500	以固体微粒状态分散，形成非均相体系，热力学和动力学均不稳定	用分散法和凝聚法制备

2. 按给药途径分类 可分为

（1）内服液体制剂：如合剂、糖浆剂、乳剂、混悬液、酊剂等。

（2）外用液体制剂：①皮肤用液体制剂：如洗剂、搽剂等；②五官科用液体制剂：如洗耳剂与滴耳剂、洗鼻剂与滴鼻剂、含漱剂与滴牙剂以及涂剂等；③直肠、阴道、尿道用液体制剂：如灌肠剂、灌洗剂等。

三、液体制剂的溶剂

液体制剂的溶剂，对低分子和高分子溶液剂来说可称为溶剂，而对溶胶剂、混悬剂、乳剂来说不是溶解而是分散，应称为分散介质。溶剂对药物的溶解和分散起重要作用，对液体制剂的性质和质量影响很大。此外制备液体制剂，根据需要还需加入多种附加剂。

1. 优良溶剂的条件 液体制剂的溶剂对药物起到溶解和分散作用，溶剂的性质直接影响液体制剂的制备、理化性质、稳定性及所产生的用药效果等，所以制备液体制剂时应选择优良的溶剂。选择优良溶剂的条件是：①对药物具有较好的溶解性或分散性；②化学性质稳定，不与药物或附加剂发生反应；③不影响药效的发挥和含量测定；④毒性小、无刺激性、无不适的臭味。但同时具备这些条件的溶剂很少，因此应根据药物性质、制剂要求和临床需要合理选用溶剂。

2. 溶剂的分类 药物的溶解或分散状态与溶剂的极性有密切关系。药物在溶剂中溶解作用的大小，取决于药物的性质和溶剂的极性大小。溶剂极性大小，用介电常数 ε 表示，将溶剂按介电常数大小分为极性溶剂、半极性溶剂和非极性溶剂（表3-2）。

表3-2 液体制剂常用的溶剂

	溶剂分类								
	极性溶剂			半极性溶剂			非极性溶剂		
常用溶剂	水	甘油	二甲基亚砜	乙醇	1，2-丙二醇	聚乙二醇	乙酸乙酯	植物油	液状石蜡
介电常数 ε	80.4	56	45	33	23	—	6.1	3.5	2.1

（1）极性溶剂

1）纯化水（purified water）：①为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的供药用的水；②是液体制剂中最常用的溶剂，本身无药理作用，能与乙醇、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合；③能溶解绝大多数的无机盐类和有机药物，能溶解药材中的生物碱盐、苷类、糖类、树胶、黏液质、鞣质、蛋白质、酸类及色素等；④但水性液体制剂中的药物不易稳定，容易产生霉变，故不宜长久储存。

2）甘油（glycerin，glycerol）：①为无色黏稠性澄明液体，有甜味，毒性小，能与水、乙醇、丙二醇等任意比例混合，可以内服，也可外用；②能溶解硼酸、鞣质、苯酚等药物，对皮肤有保湿、滋润、延长药物局部药效等作用；③含水10%的甘油对皮肤和黏膜无刺激性，在内服液体制剂中含甘油12%以上时，使制剂带有甜味且能防止鞣质的析出，含甘油30%以上有防腐作用。

3）二甲基亚砜（dimethyl sulfoxide，DMSO）：①为无色澄明液体，具大蒜臭味，有较强的吸湿性，能与水、乙醇、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合；②溶解范围广，被称为“万能溶剂”；③能促进药物在皮肤和黏膜上的渗透作用，但对皮肤有轻度刺激性。

（2）半极性溶剂

1）乙醇（alcohol，ethanol）：①可与水、甘油、丙二醇等溶剂任意比例混合，能溶解大部分有机药物和药材中的有效成分，如生物碱及其盐类、苷类、挥发油、树脂、鞣质、有机酸和色素等，20%以上的乙醇即有防腐作用。②乙醇有一定的生理作用，并有易挥发、易燃烧等缺点，为防止乙醇挥发，制剂应密闭贮存。

2）丙二醇（propylene glycol，PG）：①药用规格必须为1，2-丙二醇；②丙二醇的性质与甘油相似，但黏度较甘油小，可作为内服及肌内注射液溶剂；③1，2-丙二醇毒性小、无刺激性，可与水、乙醇、甘油等溶剂任意比例混合；④能溶解许多有机药物，一定比例的丙二醇和水的混合溶剂能延缓许多药物的水解，增加其稳定性；⑤丙二醇的水溶液对药物在皮肤和黏膜上有一定的促渗透作用。

3）聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）：①分子量在700以下者为液体，超过1000为半固体或固体；②液体制剂中常用聚乙二醇300～600，为无色澄明液体，理化性质稳定，能与水、乙醇、丙二醇、甘油等溶剂任意混合；③聚乙二醇不同浓度的水溶液是一个良好溶剂，能溶解许多水溶性无机盐和水不溶性的有机药物；④对一些易水解的药物有一定的稳定作用，在洗剂中，能增加皮肤的柔韧性，具有一定的保湿作用。

（3）非极性溶剂

1）植物油（vegetable oils）：①为常用非极性溶剂，如花生油（peanut oil）、大豆油（soybean oil）、橄榄油（olive oil）、麻油（sesame oil）、棉籽油（cottonseed oil）等；②不能与极性溶剂混合，而能与非极性溶剂混合；③能溶解脂溶性药物，如激素、挥发油、游离生物碱和许多芳香族药物；④容易酸败，也易受碱性药物的影响而发生皂化反应，影响制剂的质量；⑤多为外用液体制剂的溶剂，如洗剂、搽剂、滴鼻剂等。

2）液状石蜡（liquid paraffin）：①是从石油产品中分离得到的液状烃的混合物，分为轻质和重质两种，前者相对密度为0.828～0.860，后者为0.860～0.890，40℃时黏度为36$mm^2 \cdot s^{-1}$以上；②为无色澄明油状液体，无色无臭，化学性质稳定，但接触空气易氧化，产生不快臭味，可加入油性抗氧剂；③能与非极性溶剂混合，能溶解生物碱、挥发油及一些非极性药物等；④在肠道中不分解也不吸收，能使粪便变软，有润肠通便作用，可作口服制剂和搽剂的溶剂。

3）乙酸乙酯（ethyl acetate）：①为无色油状液体，密度（20℃）为0.897～0.906$g \cdot ml^{-1}$，有挥发性和可燃性；②在空气中容易氧化、变色，故常加入抗氧剂使用；③能溶解挥发油、甾体类药物及其他油溶性药物，常作为搽剂的溶剂。

四、液体制剂的附加剂

（一）液体制剂的防腐

1. 防腐的重要性　液体制剂特别是以水为溶剂的液体制剂，易被微生物污染而发霉变质，尤其是含有糖类、蛋白质等营养物质的液体制剂，更容易引起微生物的滋长和繁殖。抗菌药的液体制剂也能生长微生物，因为抗菌药物都有一定的抗菌谱。污染微生物的液体制剂会引起理化性质的变化，严重影响制剂质量，有时会产生细菌毒素有害于人体。

2. 防腐措施

（1）防止污染：防止微生物污染是防腐的重要措施，包括加强生产环境的管理，清除周围环境的污染源，加强操作人员个人卫生管理等。

（2）添加防腐剂：在液体制剂的制备过程中完全避免微生物污染是很困难的，如有少量的微生物污染时可加入防腐剂，抑制其生长繁殖，以达到有效的防腐目的。

（3）优良防腐剂的条件：①在抑菌浓度范围内对人体无害、无刺激性、内服者应无特殊臭味；②水中有较大的溶解度，能达到防腐需要的浓度；③不影响制剂的理化性质和药理作用；④防腐剂也不受制剂中药物的影响；⑤对大多数微生物有较强的抑制作用；⑥防腐剂本身的理化性质和抗微生物性质稳定，不易受热和pH值的影响；⑦长期贮存应稳定，不与包装材料起作用。

3. 常用的防腐剂　常用防腐剂的种类、特点、应用等见表3-3。

表3-3　常用的防腐剂

常用防腐剂	种　类	主要特点	抑菌浓度
羟苯烷基酯类（亦称尼泊金类）	羟苯甲酯 羟苯乙酯 羟苯丙酯 羟苯丁酯	抑菌作用随烷基碳数增加而增加，但溶解度则减小，丁酯抗菌力最强，溶解度却最小	浓度均为0.01%～0.25%，在酸性溶液中作用较强，对大肠杆菌作用最强，但在弱碱性溶液中作用减弱，这是因为酚羟基解离所致。用量一般为0.03%～0.1%
苯甲酸及其盐	苯甲酸 苯甲酸钠	苯甲酸未解离的分子抑菌作用强，所以在酸性溶液中抑菌效果较好，最适pH值是4，溶液pH值增高时解离度增大，防腐效果降低	防霉作用较尼泊金类弱，而防发酵能力则较尼泊金类强，苯甲酸0.25%和尼泊金乙酯0.05%～0.1%联合应用对防止发霉和发酵最为理想，特别适用于中药液体制剂
山梨酸及其盐	山梨酸 山梨酸钾 山梨酸钠	本品的防腐作用是未解离的分子，在pH值4的水溶液中效果较好，山梨酸与其他抗菌剂联合使用产生协同作用。山梨酸钾、山梨酸钠作用与山梨酸相同，水中溶解度更大，需在酸性溶液中使用	对细菌最低抑菌浓度为0.02%～0.04%（pH值<6.0），对酵母、真菌最低抑菌浓度为0.8%～1.2%
苯扎溴铵		又称新洁尔灭，为阳离子型表面活性剂，淡黄色黏稠液体，低温时形成蜡状固体，极易潮解，有特臭、味极苦，无刺激性。溶于水和乙醇，微溶于丙酮和乙醚	本品在酸性和碱性溶液中稳定，耐热压，作防腐剂使用浓度为0.02%～0.2%
醋酸氯己定		又称醋酸洗必泰，微溶于水，溶于乙醇、甘油、丙二醇等溶剂中	为广谱杀菌剂，用量为0.02%～0.05%
其他防腐剂			桉叶油微溶于水，使用浓度为0.01%～0.05%；桂皮油为0.01%；薄荷油为0.05%

（二）液体制剂的矫味与着色

1. 矫味剂　为掩盖和矫正药物制剂的不良臭味而加到制剂中的物质称为矫味、矫臭剂。味的辨别器官是舌上的味蕾，臭的辨别器官是鼻腔中的嗅觉细胞，若嗅觉丧失，则味觉也会暂时消失，所以矫味、矫臭与人的味觉和嗅觉有密切关系。常用的矫味剂主要有以下4类（图3-1）：

（1）甜味剂：甜味剂（sweeting agents）按照来源不同分为天然甜味剂和合成甜味剂两大类。

1）天然的甜味剂：①应用最广泛的是蔗糖和单糖浆，具有芳香味的果汁糖浆，如橙皮糖浆及桂皮糖浆等不但能矫味，而且也能矫臭；②甘油、山梨醇、甘露醇等也可作甜味剂；③天然甜味剂甜菊苷（stevioside）为微黄白色粉末，无臭、有清凉甜味，甜度比蔗糖大约300倍，在水中

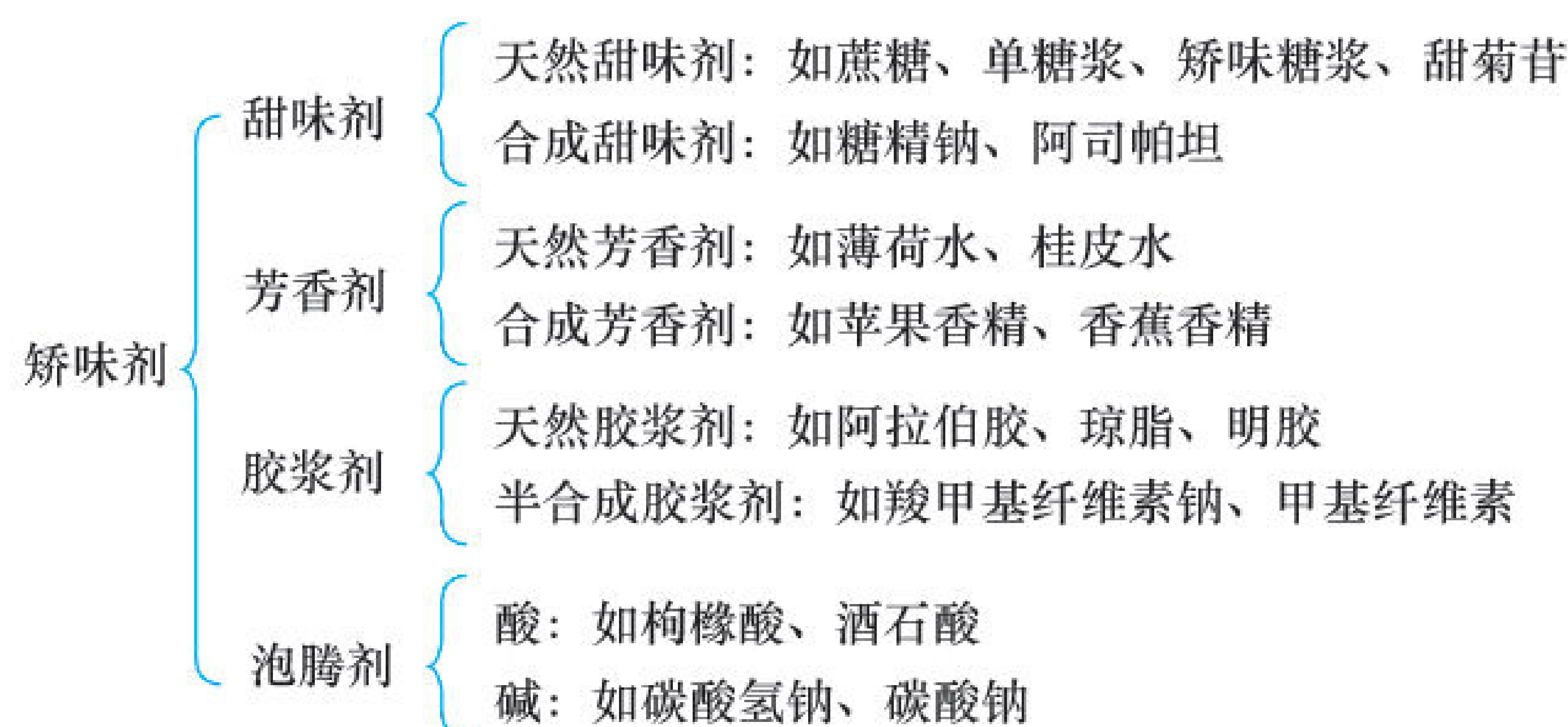


图 3-1 矫味剂的组成图

溶解度（25℃）为 1∶10，pH 值 4～10 时加热也不被水解，常用量为 0.025%～0.05%，甜味持久且不被吸收，但甜中带苦，故常与蔗糖和糖精钠合用。

2）合成的甜味剂：①糖精钠（sodium saccharin），甜度为蔗糖的 200～700 倍，易溶于水，但水溶液不稳定，长期放置甜度降低，常用量为 0.03%，常与单糖浆、蔗糖和甜菊苷合用，常作咸味的矫味剂；②阿司帕坦（aspartame），也称蛋白糖，为二肽类甜味剂，又称天冬甜精，甜度比蔗糖高 150～200 倍，不致龋齿，可以有效地降低热量，适用于糖尿病、肥胖症患者。

（2）芳香剂：在制剂中有时需要添加少量香料和香精以改善制剂的气味和香味，这些香料与香精称为芳香剂（spices flavors），分天然芳香剂和合成芳香剂两大类。

1）天然芳香剂：有植物中提取的芳香性挥发油，如柠檬、薄荷挥发油等，以及它们的制剂，如薄荷水、桂皮水等。

2）合成芳香剂：人造香料也称调和香料，是由人工香料添加一定量的溶剂调合而成的混合香料，如苹果香精、香蕉香精等。

（3）胶浆剂：胶浆剂（mucilages）具有黏稠缓和的性质，可以干扰味蕾的味觉而能矫味，如在胶浆剂中加入适量糖精钠或甜菊苷等甜味剂，则增加其矫味作用。胶浆剂按照来源分为天然的和半合成的两大类。

1）天然胶浆剂：常用的有阿拉伯胶、琼脂、明胶、淀粉、海藻酸钠等的胶浆。

2）半合成胶浆剂：常用的有羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素等的胶浆。

（4）泡腾剂：泡腾剂（effervescing agents）是将有机酸与碳酸氢钠或碳酸钠混合后，遇水产生大量二氧化碳，由于二氧化碳能麻痹味蕾而起矫味作用，对盐类的苦味、涩味、咸味有所改善。

2. 着色剂 着色剂（colorants）又称色素和染料，分天然色素和合成色素两大类。着色剂能改善制剂的外观颜色，可用来识别制剂的浓度、区分应用方法、改善制剂的外观和减少患者对服药的厌恶感，尤其是选用的颜色与矫味剂能够配合协调，更易为患者所接受。可供食用的色素称食用色素，只有食用色素才可作内服制剂的着色剂。

（1）天然色素：常用的有植物性和矿物性色素，可做食品和内服制剂的着色剂。植物性色素中，红色的有苏木、甜菜红等；黄色的有姜黄、胡萝卜素等；蓝色的有松叶兰、乌饭树叶；绿色的有叶绿酸铜钠盐；棕色的有焦糖等。矿物性色素有氧化铁（棕红色）等。

（2）合成色素：人工合成色素的特点是色泽鲜艳，价格低廉，大多数毒性比较大，用量不宜过多。我国批准的内服合成色素有苋菜红、柠檬黄、胭脂红、胭脂蓝和日落黄，通常配成 1%贮备液使用，用量不得超过万分之一。外用色素有伊红、品红、亚甲蓝、苏丹黄 G 等。

第 2 节　表面活性剂

一、概述

自然界中物质相与相之间的交界面称为界面，其中气体与液体或固体之间的交界面又称为表面。在界面或表面上所发生的一切物理化学现象称为界面或表面现象。在一定条件下，纯液体的表面存在一种力，即表面张力。

1. 表面张力的概念　液体表面层的分子四周受力不对称，受垂直于表面向内的吸引力较大，因此液体自身产生了一种使表面分子向内运动的趋势，使表面自动收缩至最小面积，这种力就称为表面张力，用 σ 表示。

20℃时，水的表面张力为 $7.275\times10^{-2}\mathrm{N\cdot m^{-1}}$。当溶剂中溶入溶质时，溶液的表面张力因溶质的加入而发生变化，如一些无机盐可以使水的表面张力略有增加，一些低级醇则使水的表面张力略有下降，而肥皂和洗衣粉可使水的表面张力显著下降，能使液体表面张力降低的性质即为表面活性。

2. 表面活性剂的概念　分子中同时具有亲水基团和亲油基团，具有很强的表面活性，能使液体的表面张力显著下降的物质，称为表面活性剂（surfactants 或 surface active agents）。作为表面活性剂还应具有增溶、乳化、润湿、去污、杀菌、消泡或起泡等应用性质，这是与一般表面活性物质的重要区别。

3. 表面活性剂的结构特征　表面活性剂之所以能显著降低表面（界面）张力，主要取决于其结构上的特点，分子中同时具有亲水性和疏水性两种性质的基团。表面活性剂分子一端为亲水的极性基团，可以是羧酸及其盐、磺酸及其盐、硫酸酯及其可溶性盐、磷酸酯基、氨基或胺基及其盐，也可以是羟基、酰胺基、醚键、羧酸酯基等；另一端为亲油的非极性基团，多为饱和或不饱和的烃链，烃链长度一般在 8 个碳原子以上。如肥皂是脂肪酸类（$R—COO^-$）表面活性剂，其结构中的脂肪酸碳链（R—）为亲油基团，解离的脂肪酸根（$—COO^-$）为亲水基团。

4. 表面活性剂的吸附性

（1）表面活性剂在溶液表面的吸附：表面活性剂在水中溶解时，当水中表面活性剂的浓度很低时，表面活性剂分子在水—空气表面产生定向排列，亲水基团朝向水而亲油基团朝向空气。当溶液较稀时，表面活性剂几乎完全集中在表面形成单分子层，溶液表面层的表面活性剂浓度大大高于溶液中的浓度，并将溶液的表面张力降低到纯水表面张力以下。表面活性剂在溶液表面层聚集的现象称为正吸附（图 3-2）。正吸附改变了溶液表面的性质，最外层呈现出碳氢链性质，从而表现出较低的表面张力，随之产生较好的润湿性、乳化性、起泡性等。如果表面活性剂浓度越低，而降低表面张力越显著，则表面活性越强，越容易形成正吸附。因此，表面活性剂的表面活性大小，对于其实际应用有着重要的意义。

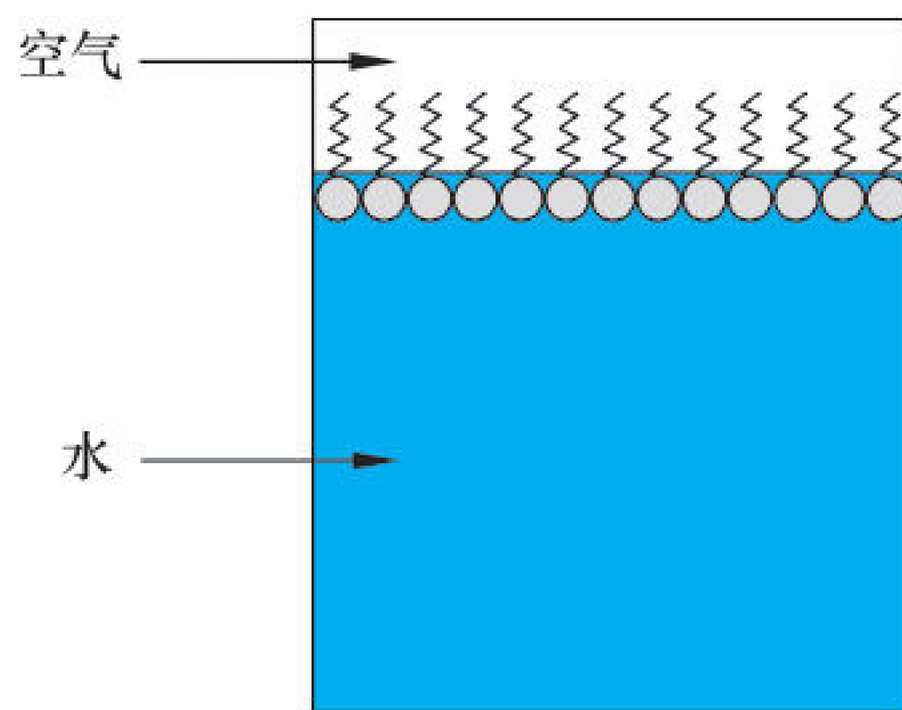


图 3-2　表面活性剂的正吸附

（2）表面活性剂在固体表面的吸附：表面活性剂溶液与固体接触时，表面活性剂分子可能在固体表面发生吸附，使固体表面性质发生改变。

1）离子型表面活性剂的吸附：① 极性固体物质：对离子型表面活性剂的吸附，在低浓度下

形成单分子层，表面活性剂分子的疏水链伸向空气。在表面活性剂溶液浓度达到临界胶束浓度时，吸附达到饱和，此时的吸附为双层吸附，表面活性剂分子的排列方向与第一层相反，亲水基团指向空气。提高溶液温度，吸附量将随之减少；② 非极性固体物质：一般只发生单分子层吸附，疏水基吸附在固体表面而亲水基指向空气，当表面活性剂浓度增加时，吸附量并不随之增加甚至有减少的趋势。

2）非离子型表面活性剂的吸附：固体表面对非离子型表面活性剂的吸附与前相似，但其吸附量随温度升高而增大，且可以从单分子层吸附向多分子层吸附转变。

二、表面活性剂的分类

根据分子组成特点和极性基团的解离特点，将表面活性剂分为离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂。根据离子型表面活性剂所带电荷，又可分为阳离子型表面活性剂、阴离子型表面活性剂和两性离子型表面活性剂（图 3-3）。

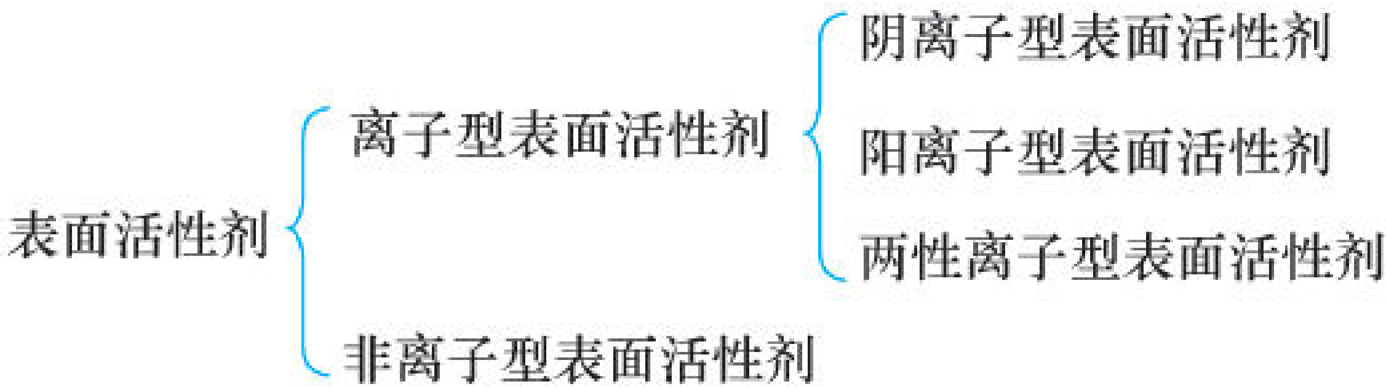


图 3-3 表面活性剂的组成图

（一）阴离子型表面活性剂

阴离子型表面活性剂（anionic surfactants）中起表面活性作用的部分是阴离子，包括肥皂类、硫酸化物和磺酸化物（图 3-4）。

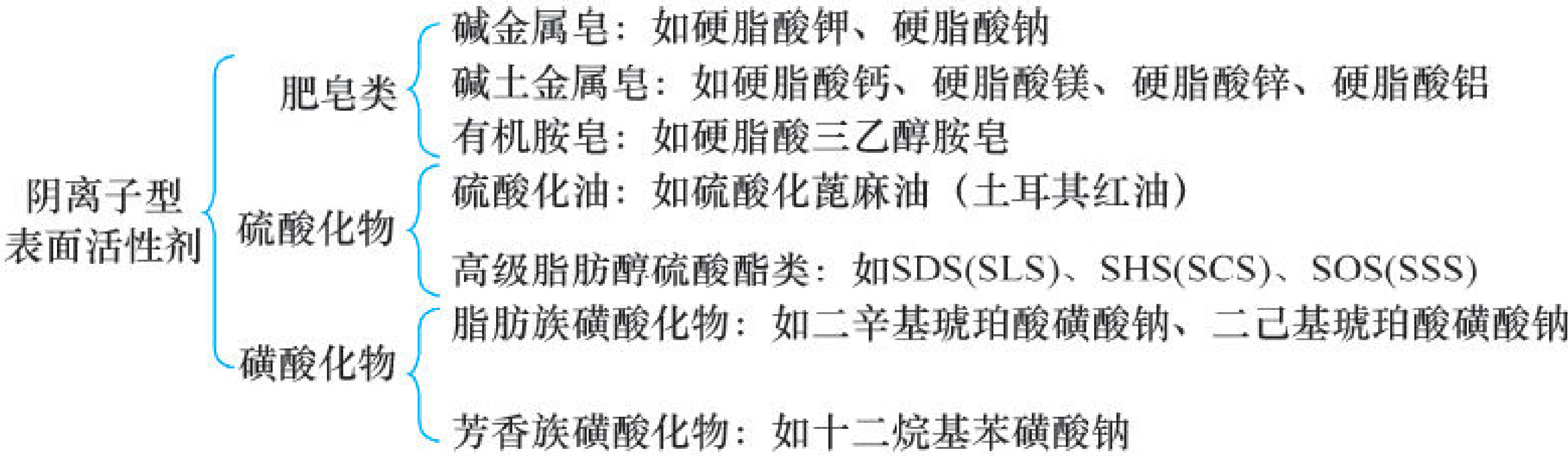


图 3-4 阴离子型表面活性剂的组成图

1. 高级脂肪酸盐 即肥皂类。

（1）结构：通式为 $(RCOO^-)_n M^{n+}$。脂肪酸烃链 R 一般在 C_{11}～C_{17} 之间，以硬脂酸、油酸、月桂酸等较常见。

（2）种类：根据 M 的不同，又可分碱金属皂（一价皂）、碱土金属皂（二价皂）和有机胺皂（三乙醇胺皂）等。

（3）特点：肥皂类均具有良好的乳化性能和分散油的能力；但易被酸破坏，碱金属皂还可被钙、镁盐等破坏，电解质可使之盐析。

（4）应用：肥皂类一般只用于外用制剂的乳化剂。

2. 硫酸化物 主要包括硫酸化油和高级脂肪醇硫酸酯类。

（1）结构：通式为 $ROSO_3^- M^+$，其中脂肪烃链 R 在 C_{12}～C_{18} 范围。

（2）种类

1）硫酸化油：硫酸化油的代表是硫酸化蓖麻油，俗称土耳其红油。

2）高级脂肪醇硫酸酯类：常用的是十二烷基硫酸钠（sodium dodecyl sulfate，SDS）或月桂醇硫酸钠（sodium lauryl sulfate，SLS）、十六烷基硫酸钠（sodium hexadecyl sulfate，SHS）或鲸蜡醇硫酸钠（sodium cetyl sulfate，SCS）、十八烷基硫酸钠（sodium octadecyl sulfate，SOS）或硬脂醇硫酸钠（sodium stearyl sulfate，SSS）等。

（3）特点：① 硫酸化蓖麻油：为黄色或橘黄色黏稠液体，有微臭，约含48.5%的总脂肪油，可与水混合；② 高级脂肪醇硫酸酯类：乳化性能也很强，并较肥皂类稳定，较耐酸和钙、镁盐，但可与一些高分子阳离子药物发生作用而产生沉淀，对黏膜有一定的刺激性。

（4）应用：① 硫酸化蓖麻油：为无刺激性的去污剂和润湿剂，可代替肥皂洗涤皮肤，也可用于挥发油或水不溶性杀菌剂的增溶；② 高级脂肪醇硫酸酯类：主要用做外用软膏剂的乳化剂，有时也用于片剂等固体制剂的润滑剂或增溶剂。

3. 磺酸化物

（1）结构：通式分别为 $RSO_3^- M^+$ 和 $RC_6H_4SO_3^- M^+$。

（2）种类：主要包括脂肪族磺酸化物和芳香族磺酸化物等。常用的品种有二辛基琥珀酸磺酸钠（阿洛索-OT）、二己基琥珀酸磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠等。

（3）特点：它们的水溶性及耐酸、耐钙、镁盐性比硫酸化物稍差，但即使在酸性水溶液中也不易水解。

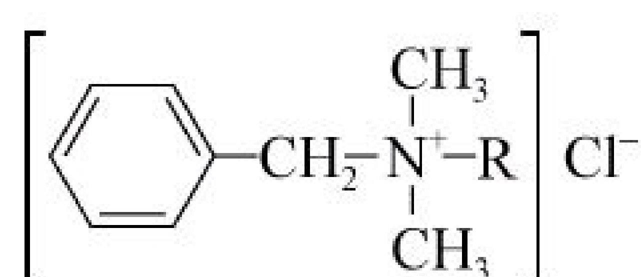
（4）应用：磺酸化物主要作为洗涤剂。

（二）阳离子型表面活性剂

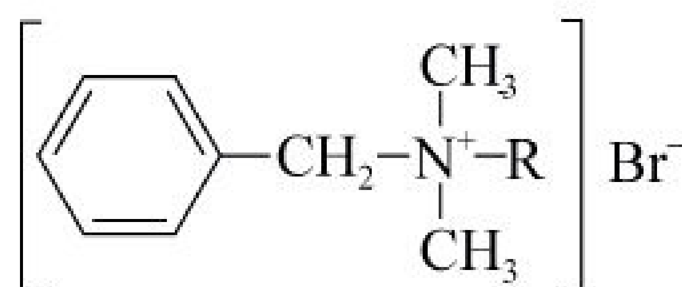
阳离子型表面活性剂（cationic surfactants）中起表面活性作用的部分是阳离子，亦称阳性皂。

1. 结构　其分子结构的主要部分是一个五价的氮原子，所以也称为季铵化物。

2. 种类　常用品种有苯扎氯铵（洁尔灭）和苯扎溴铵（新洁尔灭）等。



苯扎氯铵（$R=C_8H_{17}\sim C_{18}H_{37}$）



苯扎溴铵（$R=C_8H_{17}\sim C_{18}H_{37}$）

3. 特点　其特点是水溶性大，在酸性与碱性溶液中较稳定。

4. 应用　该类表面活性剂具有良好的表面活性作用和杀菌作用，主要作为抑菌剂。

（三）两性离子型表面活性剂

两性离子型表面活性剂（zwitterionic surfactants）分子结构中同时具有带正、负电荷的基团，在不同pH介质中可表现出阳离子或阴离子表面活性剂的性质，根据来源不同分为天然和合成两类（图3-5）。

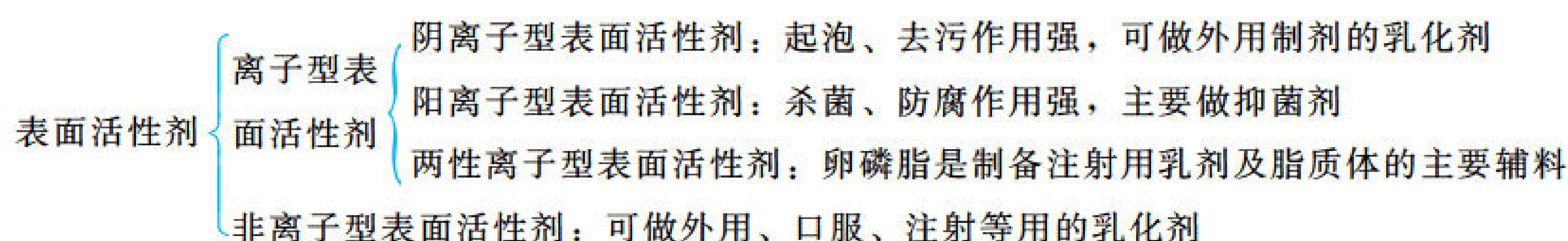
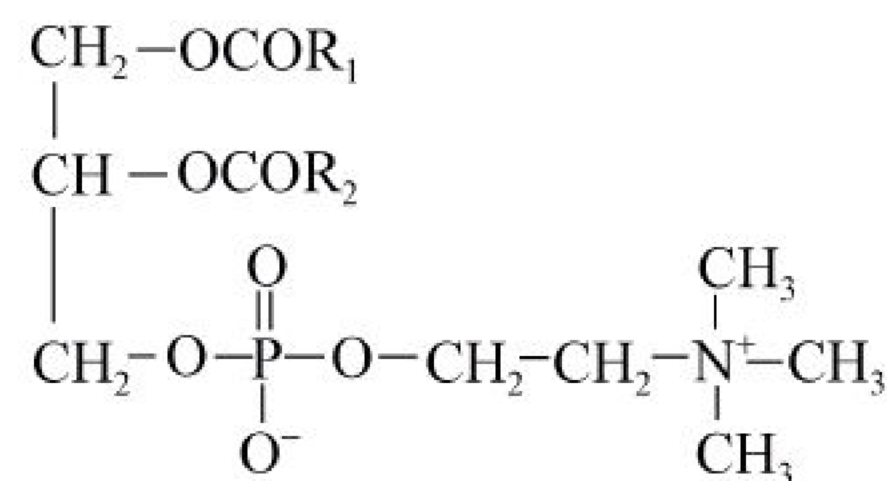


图3-5　表面活性剂的组成图

1. 天然的两性离子型表面活性剂

（1）结构：主要有卵磷脂（lecithin），其主要来源是大豆和蛋黄，根据来源不同，又可称豆磷

脂或蛋磷脂。其基本结构如下：



（2）种类：卵磷脂的组成十分复杂，包括各种甘油磷脂，如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、丝氨酸磷脂、肌醇磷脂、磷脂酸等，还有糖脂、中性脂、胆固醇和神经鞘脂等。

（3）特点：① 不同来源和不同制备过程得到的卵磷脂中各组分的比例可发生很大的变化，从而影响其使用性能；② 当磷脂酰胆碱含量高时可作为水包油（O/W）型乳化剂，而当肌醇磷脂含量高时则为油包水（W/O）型乳化剂；③ 卵磷脂外观为透明或半透明黄色或黄褐色油脂状物质，对热十分敏感，在 60℃以上数天内即变为不透明褐色；④ 在酸性和碱性条件以及酯酶作用下容易水解，不溶于水，溶于氯仿、乙醚、石油醚等有机溶剂。

（4）应用：卵磷脂是制备注射用乳剂及脂质体的主要辅料。

2. 合成的两性离子型表面活性剂

（1）结构：包括氨基酸型和甜菜碱型。这两类化合物，其阴离子部分主要是羧酸盐，其阳离子部分为季铵盐或胺盐，由胺盐构成者即为氨基酸型（$RN^+H_2CH_2CH_2COO^-$），由季铵盐构成者即为甜菜碱型［$RN^+(CH_3)_2CH_2COO^-$］。

（2）种类：常用的一类氨基酸型两性离子型表面活性剂“Tego”，杀菌力很强而毒性小于阳离子型表面活性剂。

（3）特点：① 氨基酸型在等电点时亲水性减弱，并可能产生沉淀；② 甜菜碱型则无论在酸性、中性及碱性溶液中均易溶，在等电点时也无沉淀。

（4）应用：① 在碱性水溶液中呈阴离子型表面活性剂的性质，具有很好的起泡、去污作用；② 在酸性溶液中则呈阳离子型表面活性剂的性质，具有很强的杀菌能力。

（四）非离子型表面活性剂

1. 结构　非离子型表面活性剂（nonionic surfactants）在水中不解离，分子中构成亲水基团的是甘油、聚乙二醇或山梨醇等多元醇，构成亲油基团的是长链脂肪酸或长链脂肪醇以及烷基或芳基等，它们以酯键或醚键与亲水基团结合。

2. 种类　该类品种很多，根据亲水基团不同分为甘油酯类、多元醇类及聚氧乙烯类（图 3-6）。

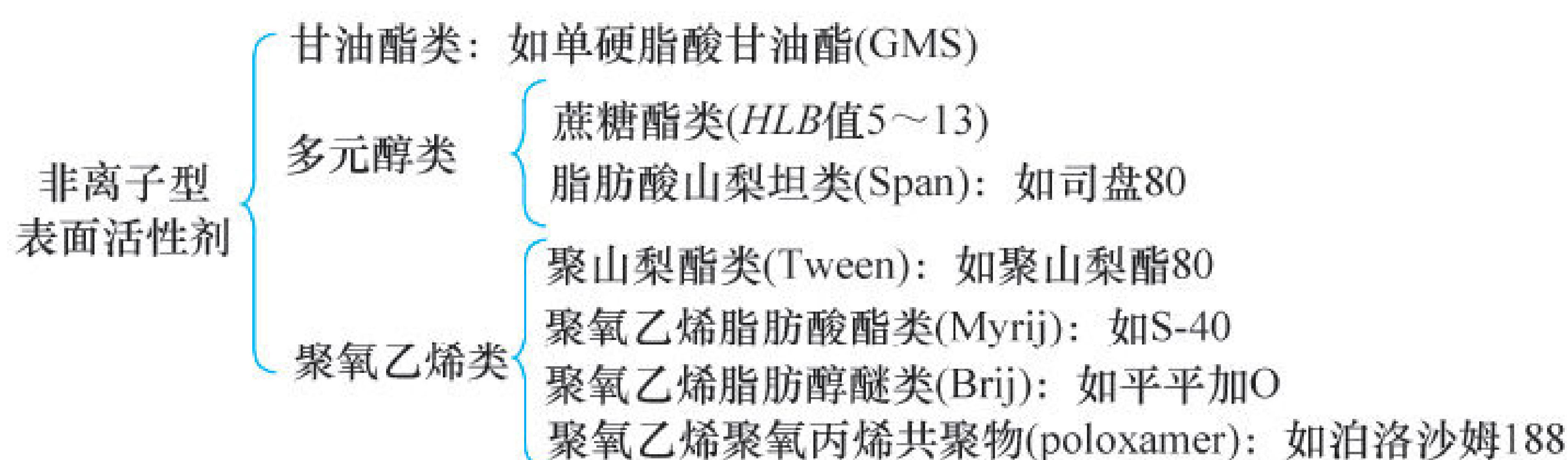


图 3-6　非离子型表面活性剂的组成图

3. 甘油酯类

（1）结构：脂肪酸甘油酯（glycerin fatty acid ester）由甘油和高级脂肪酸缩合而成的酯，主要是脂肪酸单甘油酯和脂肪酸二甘油酯。

（2）种类：常用的有单硬脂酸甘油酯（glyceryl monostearate，GMS）等。

（3）特点：脂肪酸甘油酯的外观根据其纯度可以是褐色、黄色或白色的油状、脂状或蜡状物质，熔点在 30～60℃，不溶于水，在水、热、酸、碱及酶等作用下易水解成甘油和脂肪酸。

（4）应用：甘油酯型表面活性较弱，*HLB* 值为 3～4，主要用做油包水（W/O）型乳化剂。

4. 多元醇类

（1）脂肪酸蔗糖酯：脂肪酸蔗糖酯（sucrose fatty acid ester）简称蔗糖酯（sugar ester）。

1）结构：脂肪酸蔗糖酯是蔗糖与高级脂肪酸反应缩合生成的一大类化合物，属多元醇型非离子型表面活性剂。

2）种类：根据与脂肪酸反应生成酯的取代数不同，有单酯、二酯、三酯及多酯。改变取代脂肪酸及酯化度，可得到不同 *HLB* 值（5～13）的产品。

3）特点：① 脂肪酸蔗糖酯为白色至黄色粉末，随脂肪酸酯含量增加，可呈蜡状、膏状或油状；② 在室温下稳定，高温时可分解或发生蔗糖的焦化，在酸、碱或酶的作用下可水解成游离脂肪酸和蔗糖；③ 蔗糖酯不溶于水，但在水和甘油中加热可形成凝胶，可溶于丙二醇、乙醇及一些有机溶剂，但不溶于油。

4）应用：主要用做水包油（O/W）型乳化剂、分散剂，一些脂肪酸含量高的蔗糖酯也用做阻滞剂。

（2）脂肪酸山梨坦：即失水山梨醇脂肪酸酯（sorbitan fatty acid ester），商品名为司盘（Span）。

1）结构：脂肪酸山梨坦是由山梨醇和不同的高级脂肪酸反应缩合而成的酯类化合物，其基本结构如下：

学习要求

$R=C_{11}\sim C_{17}$ 的烃基

2）种类：根据反应的脂肪酸的不同，可有多个品种，常用的有月桂酸山梨坦（Span 20）、棕榈酸山梨坦（Span 40）、硬脂酸山梨坦（Span 60）、油酸山梨坦（Span 80）等（表 3-4）。

表 3-4　常用的脂肪酸山梨坦类

化学名及英文	商　品　名	*HLB* 值
失水山梨醇单月桂酸酯 （月桂山梨坦，sorbitan monolaurate）	司盘 20 （span 20）	8.6
失水山梨醇单棕榈酸酯 （棕榈山梨坦，sorbitan monopalmitate）	司盘 40 （span 40）	6.7
失水山梨醇单硬脂酸酯 （硬脂山梨坦，sorbitan monostearate）	司盘 60 （span 60）	4.7
失水山梨醇单油酸酯 （油酸山梨坦，sorbitan monooleate）	司盘 80 （span 80）	4.3

失水山梨醇三硬脂酸酯 （三硬脂山梨坦，sorbitan tristearate）	司盘 65 （span 65）	2.1
失水山梨醇三油酸酯 （三油酸山梨坦，sorbitan trioleate）	司盘 85 （span 85）	1.8

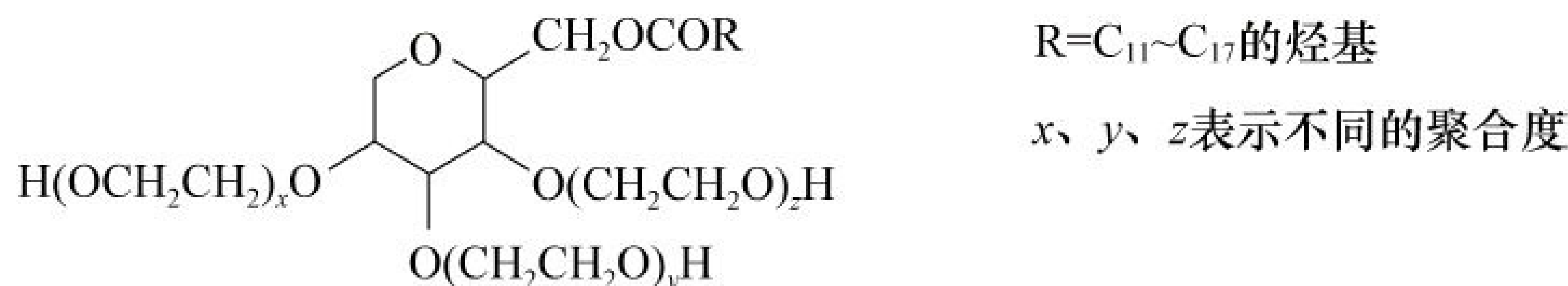
3）特点：脂肪酸山梨坦是黏稠状、白色至黄色的油状液体或蜡状固体。不溶于水，易溶于乙醇，在酸、碱和酶的作用下容易水解，亲油性较强。

4）应用：脂肪酸山梨坦的 *HLB* 值为 1.8～8.6，是常用的 W/O 型乳化剂，但在水包油（O/W）型乳剂中，常与聚山梨酯类配伍用做混合乳化剂。

5. 聚氧乙烯类

（1）聚山梨酯（polysorbate）：即聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯（polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester），商品名为吐温（Tween）。

1）结构：聚山梨酯类是由失水山梨醇脂肪酸酯与环氧乙烷反应生成的亲水性化合物。聚氧乙烯基的个数约为 20，可加成在山梨醇的多个羟基上，也是一种复杂的混合物。其基本结构如下：



2）种类：聚山梨酯类与失水山梨醇脂肪酸酯的命名相对应，根据脂肪酸不同，可有多个品种，常用的有聚山梨酯 20（Tween 20）、聚山梨酯 40（Tween 40）、聚山梨酯 60（Tween 60）、聚山梨酯 80（Tween 80）等（表 3-5）。

表 3-5 常用的聚山梨酯类

化学名及英文	商 品 名	*HLB* 值
聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯 （polyoxyethylene sorbitan monolaurate）	聚山梨酯 20 （吐温 20，Tween 20）	16.7
聚氧乙烯失水山梨醇单棕榈酸酯 （polyoxyethylene sorbitan monopalmitate）	聚山梨酯 40 （吐温 40，Tween 40）	15.6
聚氧乙烯失水山梨醇单硬脂酸酯 （polyoxyethylene sorbitan monostearate）	聚山梨酯 60 （吐温 60，Tween 60）	14.9
聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯 （polyoxyethylene sorbitan monooleate）	聚山梨酯 80 （吐温 80，Tween 80）	15.0
聚氧乙烯失水山梨醇三硬脂酸酯 （polyoxyethylene sorbitan tristearate）	聚山梨酯 65 （吐温 65，Tween 65）	10.5
聚氧乙烯失水山梨醇三油酸酯 （polyoxyethylene sorbitan trioleate）	聚山梨酯 85 （吐温 85，Tween 85）	11.0

3）特点：①聚山梨酯是黏稠的黄色液体，对热稳定，但在酸、碱和酶作用下也会水解；②由于分子中含有多个聚氧乙烯基，其亲水性大于亲油性；③在水和乙醇以及多种有机溶剂中易溶，不溶于油，低浓度时在水中形成胶束，其增溶作用不受溶液 pH 影响。

4）应用：聚山梨酯类的 *HLB* 值为 10.5～16.7，主要用作增溶剂、乳化剂、分散剂和润湿剂。

(2) 聚氧乙烯脂肪酸酯：聚氧乙烯脂肪酸酯（polyoxyethylene fatty acid ester）的商品名为卖泽（Myrij）。

1) 结构：聚氧乙烯脂肪酸酯系由多个聚乙二醇与高级脂肪酸缩合而成的酯，通式为 $RCOO(CH_2CH_2O)_nH$。

2) 种类：根据聚乙二醇部分的分子量和脂肪酸品种不同而有不同品种，常用的有聚氧乙烯40硬脂酸酯（polyoxyethylene 40 stearate，S-40）等。

3) 特点：多为乳白色、微具脂肪臭的蜡状半固体，可分散于热水，溶于乙醇、丙酮、乙醚、甲醇等，在液状石蜡、植物油中形成混浊液。

4) 应用：这类表面活性剂有较强水溶性，乳化能力强，为O/W型乳化剂。

(3) 聚氧乙烯脂肪醇醚：聚氧乙烯脂肪醇醚（polyoxyethylene fatty alcohol ether）的商品名为苄泽（Brij）。

1) 结构：聚氧乙烯脂肪醇醚系由多个聚乙二醇与高级脂肪醇缩合而成的醚，通式为 $RO(CH_2CH_2O)_nH$。

2) 种类：①常用的有Brij30和Brij35分别为不同分子量的聚乙二醇与月桂醇缩合物；②西土马哥（cetomacrogol）为聚乙二醇与十六醇的缩合物；③平平加O（peregal O）则是15个聚乙二醇与油醇的缩合物；④埃莫尔弗（emolphor）是一类聚氧乙烯蓖麻油化合物，由20个以上的聚乙二醇与油醇缩合而成。

3) 特点：聚氧乙烯脂肪醇醚类多为淡黄色油状液体或白色糊状物，易溶于水和醇及多种有机溶剂，具有较强的亲水性。

4) 应用：聚氧乙烯脂肪醇醚类的 *HLB* 值在12～18范围内，常用做增溶剂及O/W型乳化剂。

(4) 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物：本品又称泊洛沙姆（poloxamer），商品名普朗尼克（pluronic）。

1) 结构：通式为 $HO(C_2H_4O)_x-(C_3H_6O)_y-(C_2H_4O)_zH$，$x$、$y$、$z$ 表示不同的聚合度。

2) 种类：泊洛沙姆根据共聚比例的不同，分子量可在1000～14000。最常用的泊洛沙姆188（pluronic F68）作为一种O/W型乳化剂，是目前用于静脉乳剂的极少数合成乳化剂之一，用本品制备的乳剂能够耐受热压灭菌和低温冰冻而不改变其物理稳定性。

3) 特点：泊洛沙姆随分子量增加，从液体变为固体。随聚氧丙烯比例增加，亲油性增强；相反，随聚氧乙烯比例增加，亲水性增强。

4) 应用：泊洛沙姆的 *HLB* 值为0.5～30，具有乳化、润湿、分散、起泡和消泡等多种优良性能，但增溶能力较弱。

三、表面活性剂的性质

1. 表面活性剂的胶束

(1) 临界胶束浓度

1) 胶束的形成：当表面活性剂在溶液中的正吸附达到饱和后继续加入表面活性剂，其分子则转入溶液中，因其亲油基团的存在，水分子与表面活性剂分子相互间的排斥力远大于吸引力，导致表面活性剂分子自身依赖范德华力相互聚集，形成亲油基团向内、亲水基团向外，在水中稳定分散、大小在胶体粒子范围的胶束（micell），如图3-7所示。

2) 临界胶束浓度：表面活性剂分子在溶液中开始缔合形成胶束时的最低浓度称为临界胶束浓度（critical micell concentration，简称 *CMC*）。

3）*CMC* 的大小：① 在一定温度和一定的浓度范围内，表面活性剂的胶束有一定的分子缔合数；② 不同的表面活性剂胶束的分子缔合数各不相同，离子型表面活性剂的缔合数约在 10～100，少数大于 1000；③ 非离子型表面活性剂的缔合数一般较大，例如聚氧乙烯月桂醇醚在 25℃的缔合数为 5000；④ 影响 *CMC* 的大小的因素：具有相同亲水基的同系列表面活性剂，若亲油基团越大，

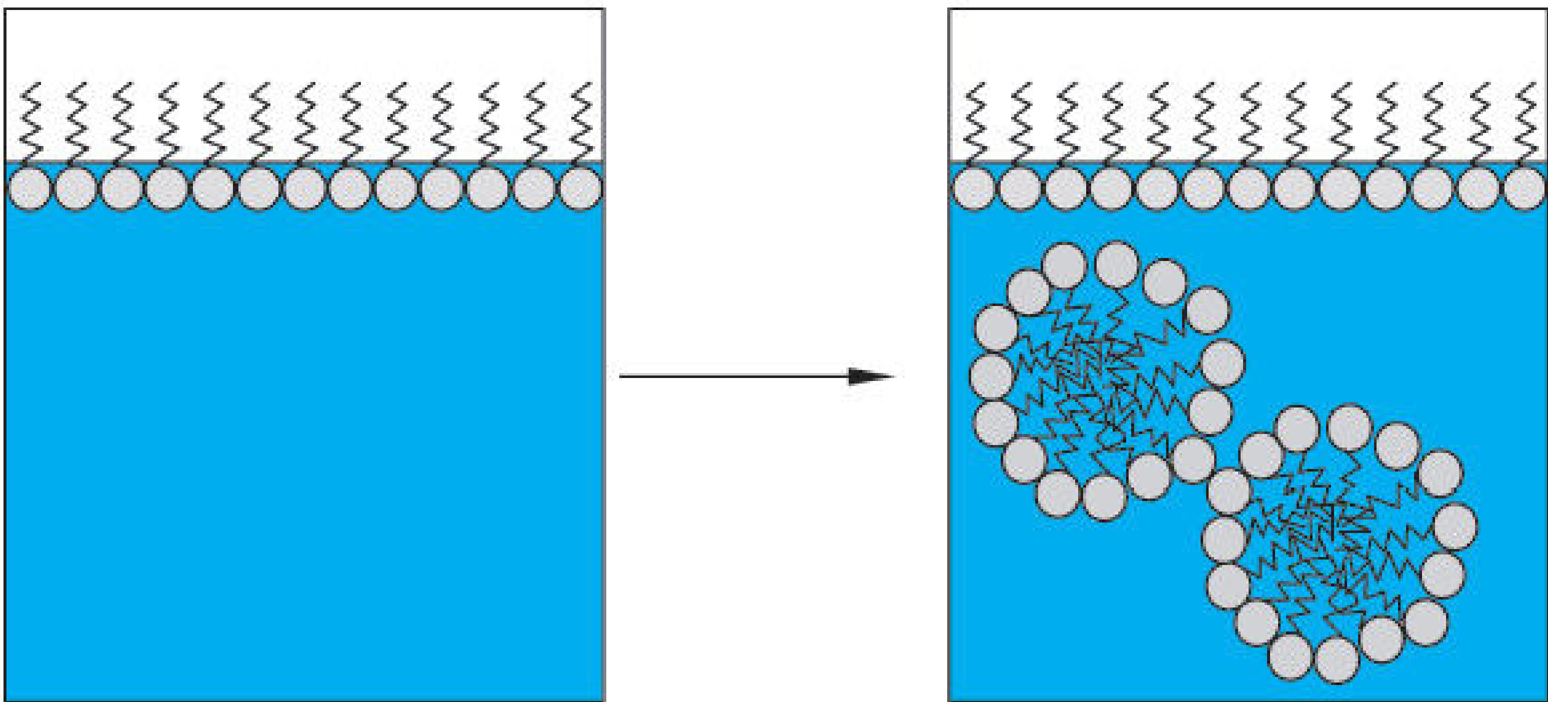


图 3-7　表面活性剂的胶束

亲油基团越易缔合形成胶束，则 *CMC* 越小（表 3-6）；⑤ 在 *CMC* 时，溶液的表面张力基本上到达最低值；⑥ 在 *CMC* 到达后的一定范围内，单位体积内胶束数量和表面活性剂的总浓度几乎成正比。

表 3-6　常用表面活性剂的临界胶束浓度

名　称	测定温度（℃）	*CMC*（mol·L^{-1}）	名　称	测定温度（℃）	*CMC*（mol·L^{-1}）
月桂酸钾	25	1.25×10^{-2}	月桂酸蔗糖酯		2.38×10^{-4}
油酸钾	50	1.20×10^{-3}	棕榈酸蔗糖酯		9.5×10^{-5}
硬脂酸钾	50	4.50×10^{-4}	硬脂酸蔗糖酯		6.6×10^{-5}
辛烷基磺酸钠	25	1.50×10^{-1}			（g·L^{-1}，以下同）
十二烷基磺酸钠	25	9.0×10^{-3}	聚山梨酯 20	25	6.0×10^{-2}
辛烷基硫酸钠	40	1.36×10^{-1}	聚山梨酯 40	25	3.1×10^{-2}
十二烷基硫酸钠	40	8.60×10^{-3}	聚山梨酯 60	25	2.8×10^{-2}
十四烷基硫酸钠	40	2.40×10^{-3}	聚山梨酯 65	25	5.0×10^{-2}
十六烷基硫酸钠	40	5.80×10^{-4}	聚山梨酯 80	25	1.4×10^{-2}
十八烷基硫酸钠	40	1.70×10^{-4}	聚山梨酯 85	25	2.3×10^{-2}

（2）胶束的结构

1）球状胶束：在一定浓度范围的表面活性剂溶液中，胶束呈球形结构，其碳氢链无序缠绕构成内核，具非极性液态性质。碳氢链上一些与亲水基相邻的次甲基形成整齐排列的栅状层，亲水基则分布在胶束表面，由于亲水基与水分子的相互作用，水分子可深入到栅状层内。对于离子型表面活性剂，则有反离子吸附在胶束表面。

2）层状胶束：随着溶液中表面活性剂浓度增加（20%以上），胶束不再保持球形结构，则转变成具有更高分子缔合数的棒状胶束、层状结构等（图 3-8）。从球形结构到层状结构，表面活性剂的碳氢链从紊乱分布转变成规则排列，完成了从液态向液晶态的转变，表现出明显的光学各向异性性质，在层状结构中，表面活性剂分子的排列已接近于双分子层结构。在高浓度的表面活性剂水溶液中，如有大量的非极性溶剂存在，则可能形成反向胶束，即亲水基团向内，亲油基团朝向非极性溶剂。亲油性大的表面活性剂，如钙肥皂和失水山梨醇脂肪酸酯类等，在非极性溶剂中也可形成反向胶束。

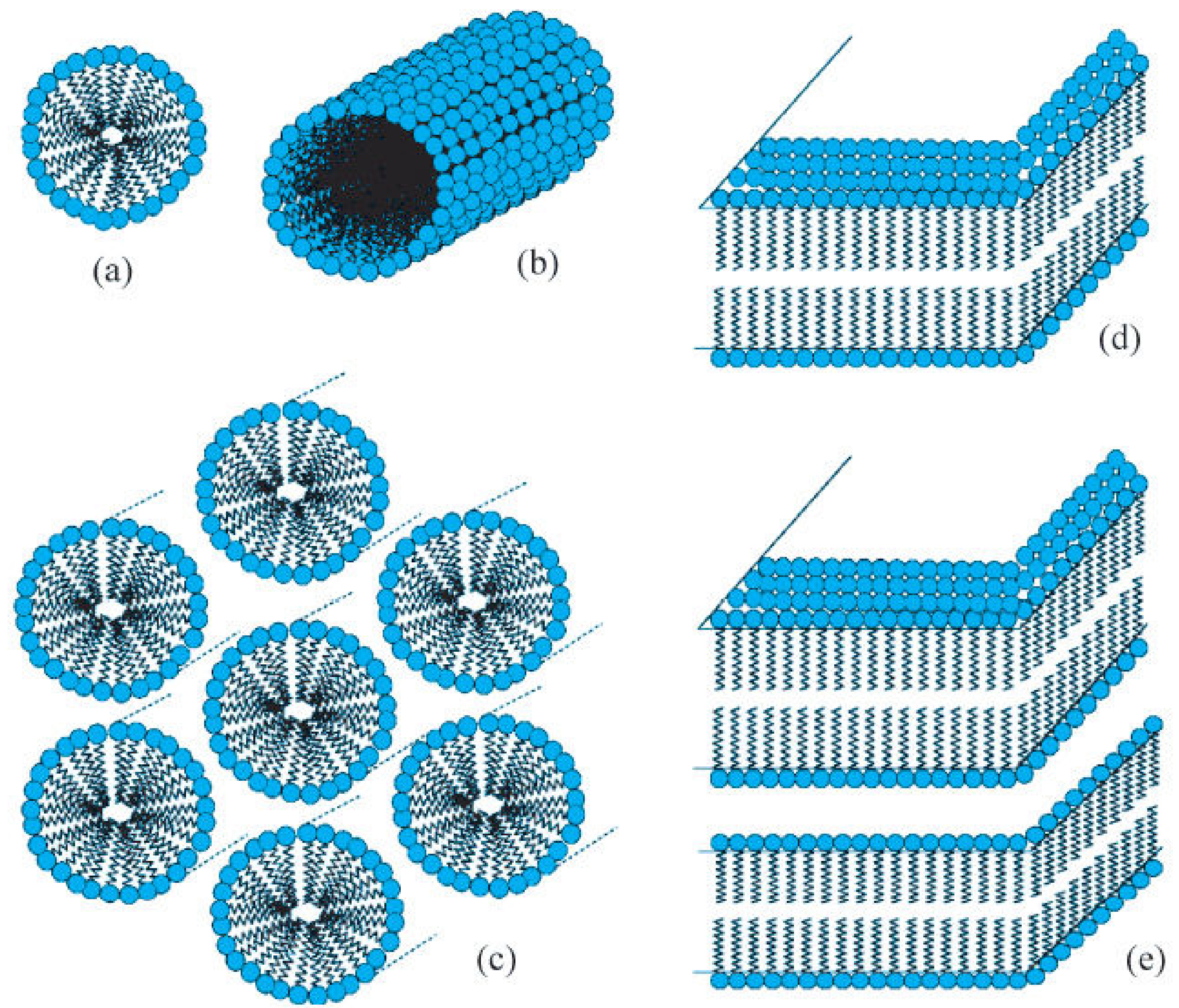


图 3-8 胶束的形态
(a) 球状胶束；(b) 棒状胶束；(c) 束状胶束；(d) 板状胶束；(e) 层状胶束

2. 亲水亲油平衡值

(1) *HLB* 值的概念：表面活性剂分子中亲水基团和亲油基团对油或水的综合亲和力称为亲水亲油平衡值（hydrophile-lipophile balance，*HLB*）。

(2) *HLB* 值的范围：根据经验，将表面活性剂的 *HLB* 值范围限定在 0～40，其中非离子表面活性剂的 *HLB* 值范围为 0～20，即完全由疏水碳氢基团组成的石蜡分子的 *HLB* 值为 0，完全由亲水性的氧乙烯基组成的聚氧乙烯的 *HLB* 值为 20，既有碳氢链又有氧乙烯链的表面活性剂的 *HLB* 值则介于两者之间。一些常用表面活性剂的 *HLB* 值见表 3-7。

表 3-7 常用表面活性剂的 *HLB* 值

表面活性剂	*HLB* 值	表面活性剂	*HLB* 值
司盘 20	8.6	聚山梨酯 20	16.7
司盘 40	6.7	聚山梨酯 40	15.6
司盘 60	4.7	聚山梨酯 60	14.9
司盘 80	4.3	聚山梨酯 80	15.0
司盘 83	3.7	聚山梨酯 21	13.3
司盘 65	2.1	聚山梨酯 61	9.6
司盘 85	1.8	聚山梨酯 81	10.0
二硬脂酸乙二酯	1.5	聚山梨酯 65	10.5
单硬脂酸丙二酯	3.4	聚山梨酯 85	11.0
单硬脂酸甘油酯	3.8	卖泽 45	11.1
单油酸二甘酯	6.1	卖泽 49	15.0
硬脂酸三乙醇胺皂	12.0	卖泽 51	16.0
油酸钾	20.0	卖泽 52（聚氧乙烯 40 硬脂酸酯）	16.9
油酸钠	18.0	聚氧乙烯 400 单月桂酸酯	13.1

续表

蔗糖酯	5～13	聚氧乙烯 400 单硬脂酸酯	11.6
泊洛沙姆 188	16.0	聚氧乙烯 400 单油酸酯	11.4
苄泽 35	16.9	聚氧乙烯十六醇醚（西土马哥）	16.4
苄泽 30	9.5	聚氧乙烯月桂醇醚（平平加 O-20）	16.0
十二烷基硫酸钠	40.0	聚氧乙烯壬烷基酚醚（乳化剂 OP）	14.5

（3）*HLB* 值的意义：表面活性剂的 *HLB* 值越高，其亲水性越强；*HLB* 值越低，其亲油性越强。亲油性或亲水性很大的表面活性剂易溶于油或易溶于水，在溶液界面的正吸附量较少，故降低表面张力的作用较弱（图 3-9）。

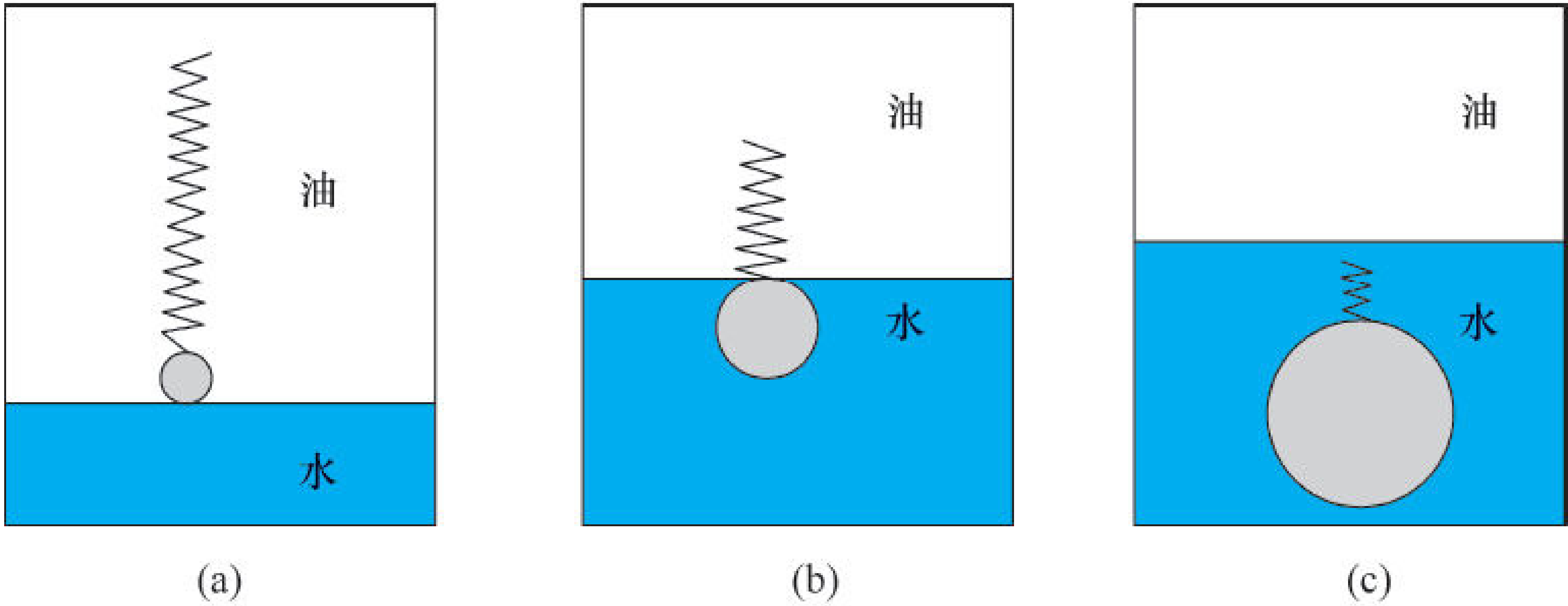


图 3-9 表面活性剂在油水界面上的分布

（a）亲油性强；（b）亲水、亲油性平衡；（c）亲水性强

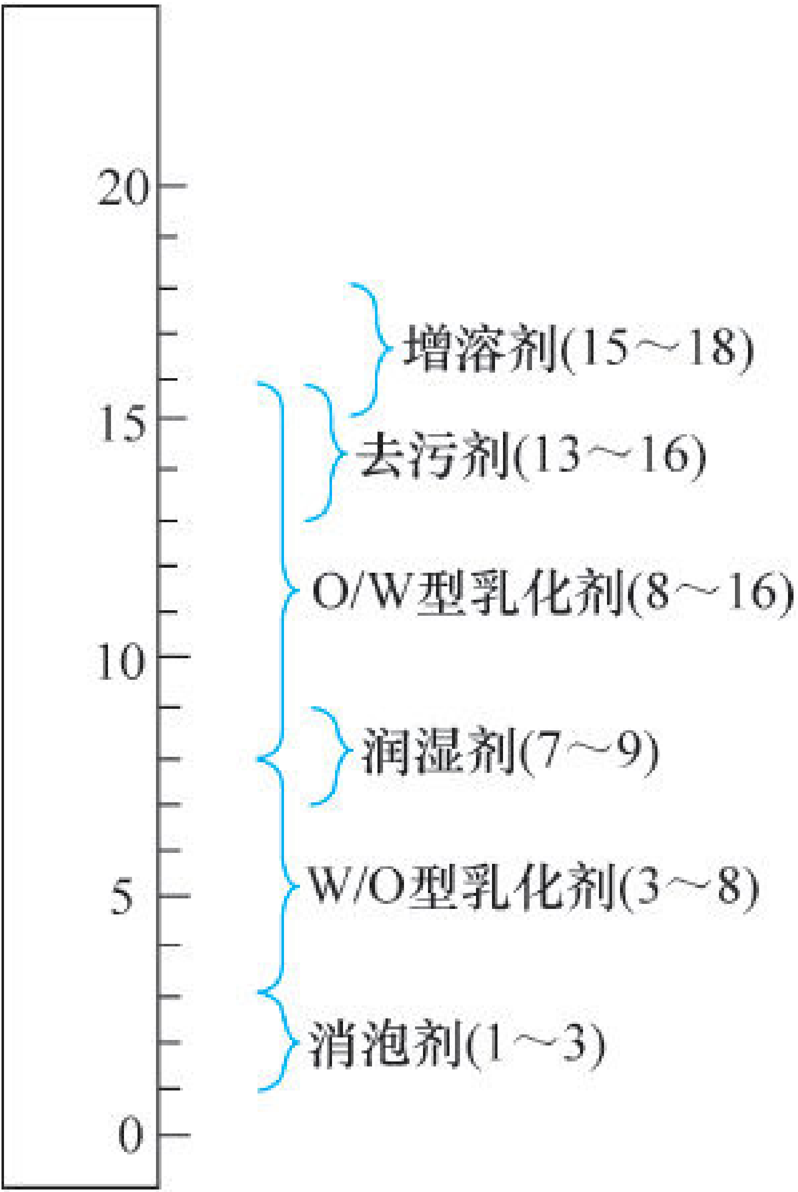


图 3-10 表面活性剂的应用刻度

（4）*HLB* 值的应用：不同 *HLB* 值的表面活性剂的应用不同（图 3-10），*HLB* 值在 15～18，用作增溶剂；*HLB* 值在 13～16，用作去污剂；*HLB* 值在 8～16，用做 O/W 型乳化剂；*HLB* 值在 7～9，用作润湿剂；*HLB* 值在 3～8，用做 W/O 型乳化剂；*HLB* 值在 1～3，用作消泡剂等。

（5）*HLB* 值的计算

1）经验计算法：不同非离子型表面活性剂混合后的 *HLB* 值具有加和性，混合后的 *HLB* 值计算公式如下：

$$HLB_{AB}=\frac{HLB_A W_A+HLB_B W_B}{W_A+W_B} \quad (3\text{-}1)$$

式（3-1）中，HLB_{AB}为混合表面活性剂的 *HLB* 值；HLB_A、HLB_B为 A、B 表面活性剂的 *HLB* 值；W_A、W_B为 A、B 表面活性剂的重量。由式（3-1）可知，混合表面活性剂的 *HLB* 值是各表面活性剂 *HLB* 值的算术平均值。

2）理论计算法：如果把表面活性剂的 *HLB* 值看成是分子中各种结构基团贡献的总和，则每个基团对 *HLB* 值的贡献可以用数值表示，这些数值称为 *HLB* 基团数（group number），将各个 *HLB* 基团数代入式（3-2）中，即可求出表面活性剂的 *HLB* 值，该计算值与一些试验测定法的结果有很好的一致性。

$$HLB=\sum(\text{亲水基团 } HLB \text{ 数})-\sum(\text{亲油基团 } HLB \text{ 数})+7 \quad (3\text{-}2)$$

表面活性剂的一些常见基团及其 *HLB* 基团数列于表 3-8。

表 3-8 用于计算 *HLB* 值的基团数

亲水基团	基团数	亲油基团	基团数
—OSO_3Na	38.7	—CH—	0.475
—SO_3Na	37.4	—CH_2—	0.475
—COOK	21.1	—CH_3	0.475
—COONa	19.1	=CH—	0.476
—N=	9.4	—CH_2—CH_2—CH_2—O—	0.15
酯（失水山梨醇环）	6.8	—CH（CH_3）—CH_2—O—	0.15
酯（自由）	2.4	—CH_2—CH（CH_3）—O—	0.15
—COOH	2.1	苯环	1.662
—OH（自由）	1.9	—CF_2—	0.870
—O—	1.3	—CF_3	0.870
—OH（失水山梨醇环）	0.5	—（CH_2CH_2O）—	0.33

3. 克氏点

（1）克氏点的概念：对于离子型表面活性剂，温度上升主要是增加增溶质在胶束中的溶解度以及增加表面活性剂的溶解度。离子型表面活性剂在水中的溶解度随温度升高而增大，当温度升高至某一点时，其溶解度急剧升高，该温度称为克氏点（Krafft point）。

（2）克氏点的意义：克氏点时相对应的溶解度即为该离子型表面活性剂的临界胶束浓度。克氏点是离子型表面活性剂的特征值，只有在温度高于克氏点时表面活性剂才能更大程度地发挥作用。例如十二烷基硫酸钠和十二烷基磺酸钠的克氏点分别约为 28℃ 和 70℃，显然，后者在室温时的表面活性不够理想。

4. 昙点

（1）昙点的概念：对于含有聚氧乙烯基的非离子型表面活性剂，当温度上升到某一点时，聚氧乙烯链与水之间的氢键断裂，发生强烈脱水和收缩，使增溶空间减小，增溶能力下降，其溶解度急剧下降而析出，溶液出现混浊的现象称为起昙或起浊，此时的温度称为昙点或浊点（cloud point）。

（2）影响昙点的因素：在聚氧乙烯链相同时，碳氢链越长，昙点越低；在碳氢链长相同时，聚氧乙烯链越长则昙点越高。如聚山梨酯 20 为 90℃，聚山梨酯 60 为 76℃，聚山梨酯 80 为 73℃，大多数此类表面活性剂的昙点在 70～100℃，但很多聚氧乙烯类非离子型表面活性剂在常压下观察不到昙点，如泊洛沙姆 108、泊洛沙姆 188 等。

5. 表面活性剂的复配 表面活性剂相互间或与其他化合物的配合使用称为复配。在表面活性剂的增溶应用中，如果能够选择适宜的配伍，可以大大增强其增溶能力，减少表面活性剂用量。

（1）与中性无机盐的复配

1）离子型表面活性剂：① 在离子型表面活性剂溶液中加入可溶性的中性无机盐，其中反离子结合率越高和浓度越高，表面活性剂 *CMC* 降低就越显著，从而增加了胶束数量，增加烃核总体积，增加了非极性药物的增溶量；② 相反，由于无机盐使胶束栅状层分子间的电斥力减小，分子排列更紧密，减少了极性增溶质的有效增溶空间，故对极性物质的增溶量降低；③ 当溶液中存在多量 Ca^{2+}、Mg^{2+} 等多价反离子时，则可能降低阴离子表面活性剂的溶解度，产生盐析现象；

④一些不溶性无机盐，如硫酸钡等，能化学吸附阴离子型表面活性剂，使溶液中表面活性剂浓度下降；而硅皂土、白陶土、滑石粉等具负电荷的固体也可与阳离子型表面活性剂生成不溶性复合物。

2）非离子型表面活性剂：无机盐对非离子型表面活性剂的影响较小，但在高浓度时（>0.1mol·L^{-1}）可破坏非离子型表面活性剂中聚氧乙烯等亲水基与水分子的结合，使昙点降低。

（2）与有机添加剂的复配：有机添加剂的结构不同，对表面活性剂的影响也不同。

1）脂肪醇类添加剂：脂肪醇与表面活性剂分子形成混合胶束，烃核的体积增大，对碳氢化合物的增溶量增加，一般以碳原子在12以下的脂肪醇有较好效果。

2）多元醇类添加剂：一些多元醇，如木糖、果糖、山梨醇等，也有类似脂肪醇类添加剂的效果。

3）短链醇类添加剂：一些短链醇不仅不能与表面活性剂形成混合胶束，还可能破坏胶束的形成，如C_1～C_6的短链醇等。

4）极性有机物类添加剂：如尿素、*N*-甲基乙酰胺、乙二醇等均能升高表面活性剂的临界胶束浓度，因为这些极性分子与水分子发生强烈竞争性结合，此外这些物质也是表面活性剂的助溶剂，增加了表面活性剂的溶解度，这些均影响胶束形成，例如尿素可使聚氧乙烯月桂醇醚的临界胶束浓度升高10倍之多。

（3）与水溶性高分子化合物的复配：①明胶、聚乙烯醇、聚乙二醇及聚维酮等水溶性高分子化合物对表面活性剂分子有吸附作用，减少溶液中游离表面活性剂分子数量，临界胶束浓度因此升高。②阳离子型表面活性剂与含羧基的羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、海藻酸钠等生成不溶性复凝聚物；但在含有高分子的溶液中，一旦表面活性剂形成胶束，其增溶效果却显著增强，这可能是两者疏水链的相互结合使胶束烃核增大，但也可能是电性效应。如聚乙二醇因其结构中醚氧原子的存在，有未成键电子对与水中的H^+结合而带有正电荷，易与阴离子型表面活性剂结合。

（4）与表面活性剂的复配

1）同系物表面活性剂的复配：两个同系物且等量混合的体系，其表面活性介于各自表面活性之间，而且更趋于活性较高的组分（即碳氢链更长的同系物），对*CMC*较小组分有更大的影响。混合体系的*CMC*与各组分摩尔分数不呈线性关系，也不等于简单加和平均值。

2）非离子型表面活性剂与离子型表面活性剂的复配：这两类表面活性剂更容易形成混合胶束，*CMC*介于两种表面活性剂*CMC*之间或低于其中任一表面活性剂的*CMC*。对于阴离子型表面活性剂和聚氧乙烯类非离子型表面活性剂的混合体系，当聚氧乙烯数增加时，可能发生更强的协同作用，而电解质的加入可使协同作用减弱。疏水基相同的聚氧乙烯类非离子型表面活性剂与阴离子型表面活性剂配伍时的协同作用，强于与阳离子的配伍。

3）阳离子型表面活性剂与阴离子型表面活性剂的复配：在水溶液中，带有相反电荷的离子型表面活性剂的适当配伍可形成具有很高表面活性的分子复合物，对润湿、增溶、起泡、杀菌等均有增效作用。例如辛基硫酸钠（$C_8H_{17}OSO_3Na$）与溴化辛基三甲铵［$C_8H_{17}N^+(CH_3)_3$］Br^-，以1∶1配伍时，复合物的临界胶束浓度仅为两种表面活性剂临界胶束浓度的1/20～1/35。两种离子型表面活性剂的碳氢链长度越相近以及碳氢链越长，增溶作用也越强。

但并非阴、阳离子表面活性剂的任意比例混合使用都能增加表面活性，除有严格的比例外，混合方法也起重要作用，否则由于强烈的静电中和会形成溶解度很小的离子化合物，从溶液中沉淀出来。

6. 表面活性剂的生物学性质

（1）表面活性剂对药物吸收的影响：研究发现表面活性剂的存在可能增进药物的吸收也可能

降低药物的吸收，取决于多种因素的影响。如药物在胶束中的扩散、生物膜的通透性改变、对胃排空速度的影响、黏度等，很难作出预测。

如果药物系被增溶在胶束烃核内，药物从胶束中扩散的速度和程度及胶束与胃肠生物膜融合的难易程度具有重要影响。如果药物可以顺利从胶束内扩散或胶束本身迅速与胃肠黏膜融合，则增加吸收，例如应用聚山梨酯 80 明显促进螺内酯的口服吸收。又如使用 1.25%聚山梨酯 80 时，水杨酰胺的吸收速度为 1.3ml $\cdot$ min^{-1}，而当浓度增加到 10%时，吸收速度仅为 0.5 ml $\cdot$ min^{-1}。

表面活性剂溶解生物膜脂质，增加上皮细胞的通透性，从而改善吸收，如十二烷基硫酸钠改进头孢菌素钠、四环素、磺胺脒、氨基苯磺酸等药物的吸收。但长期的类脂质的损失可能造成肠黏膜的损害。

（2）表面活性剂与蛋白质的相互作用：蛋白质分子结构中的氨基酸的羧基在碱性条件下发生解离而带有负电荷，在酸性条件下结构中的氨基发生解离而带有正电荷。因此在两种不同带电情况下，分别与阳离子型表面活性剂或阴离子型表面活性剂发生电性结合。此外，表面活性剂还可能破坏蛋白质二维结构中的盐键、氢键和疏水键，从而使蛋白质各残基之间的交联作用减弱，螺旋结构变得无序或受到破坏，最终使蛋白质发生变性。

（3）表面活性剂的毒性

1）毒性大小顺序：通常阳离子型表面活性剂的毒性最大，其次是阴离子型表面活性剂，非离子型表面活性剂毒性最小，两性离子型表面活性剂的毒性小于阳离子型表面活性剂。

非离子型表面活性剂的溶血作用较轻微，在亲水基为聚氧乙烯基的非离子型表面活性剂中，以聚山梨酯类的溶血作用最小，其顺序为：聚氧乙烯烷基醚＞聚氧乙烯芳基醚＞聚氧乙烯脂肪酸酯＞聚山梨酯类；聚山梨酯 20＞聚山梨酯 60＞聚山梨酯 40＞聚山梨酯 80。目前聚山梨酯 80 表面活性剂仍只用于某些肌内注射液中。

小鼠口服 0.063%氯化烷基三甲铵后显示慢性毒性作用，口服 1%二辛基琥珀酸磺酸钠仅有轻微毒性，而相同浓度的十二烷基硫酸钠则没有毒性反应。非离子表面活性剂口服一般认为无毒性，例如成人每天口服 4.5～6.0g 聚山梨酯 80，连服 28d，有的人服用达 4 年之久，都未见明显的毒性反应。

2）给药途径的影响：表面活性剂用于静脉给药的毒性大于口服。其中，仍以非离子型表面活性剂毒性较低，供静脉注射的 poloxamer188 毒性很低，麻醉小鼠可耐受静脉注射 10%该溶液 10ml。阴离子型及阳离子型表面活性剂不仅毒性较大，而且还有较强的溶血作用，例如 0.001%十二烷基硫酸钠溶液就有强烈的溶血作用。

（4）表面活性剂的刺激性：虽然各类表面活性剂都可以用于外用制剂，但长期应用或高浓度使用可能出现皮肤或黏膜损害。例如季铵盐类化合物高于 1%即可对皮肤产生损害，十二烷基硫酸钠产生损害的浓度为 20%以上，聚山梨酯类对皮肤和黏膜的刺激性很低，但同样某些聚氧乙烯脂肪醇醚类表面活性剂在 5%以上浓度即产生损害作用。

四、表面活性剂的应用

表面活性剂常用做增溶剂、乳化剂、润湿剂、起泡剂、消泡剂、去污剂、消毒剂或杀菌剂等。有关乳化剂和润湿剂的应用可参见本章第 7 节和第 8 节。

1. 增溶剂

（1）增溶剂的概念：具有在水溶液中达到 CMC 后，能使一些水不溶性或微溶性物质在胶束溶液中溶解度显著增加，形成透明胶体溶液作用的表面活性剂称为增溶剂（solubilizers），被增溶

的物质称为增溶质。每 1 克增溶剂能增溶药物的克数称为增溶量。

（2）增溶剂的种类：对于以水为溶剂的药物，增溶剂的最适 *HLB* 值为 15～18。常用的增溶剂有肥皂类、聚山梨酯类和聚氧乙烯脂肪酸酯类等表面活性剂。例如甲酚在水中的溶解度仅 2%左右，但在肥皂溶液中，却能增加到 50%。在药剂中，一些挥发油、脂溶性维生素、甾体激素等许多难溶性药物常可借此增溶，形成澄明溶液及提高浓度。

（3）最大增溶浓度：胶束增溶体系是热力学稳定体系也是热力学平衡体系。在 *CMC* 以上，随着表面活性剂用量的增加，胶束数量增加，增溶量也相应增加。当表面活性剂用量为 1 克时增溶药物达到饱和的浓度为最大增溶浓度（maximum additive concentration，*MAC*）。此时继续加入增溶质，若增溶质为液体，体系将转变成乳浊液。若增溶质为固体，则溶液中将有沉淀析出。显然，表面活性剂 *CMC* 及缔合数不同，*MAC* 就不同。*CMC* 越低、缔合数越大，*MAC* 就越高。如 1g 聚山梨酯 80 和聚山梨酯 20 可增溶丁香油的量分别为 0.25g 和 0.19g。

（4）增溶剂的增溶机制：表面活性剂之所以能增加难溶性药物在水中的溶解度，是表面活性剂在水中形成“胶束”的结果。由于胶束的内部与周围溶剂的介电常数不同，难溶性药物根据自身的化学性质，以不同方式与胶束相互作用，使药物分子分散在胶束中（图 3-11）。

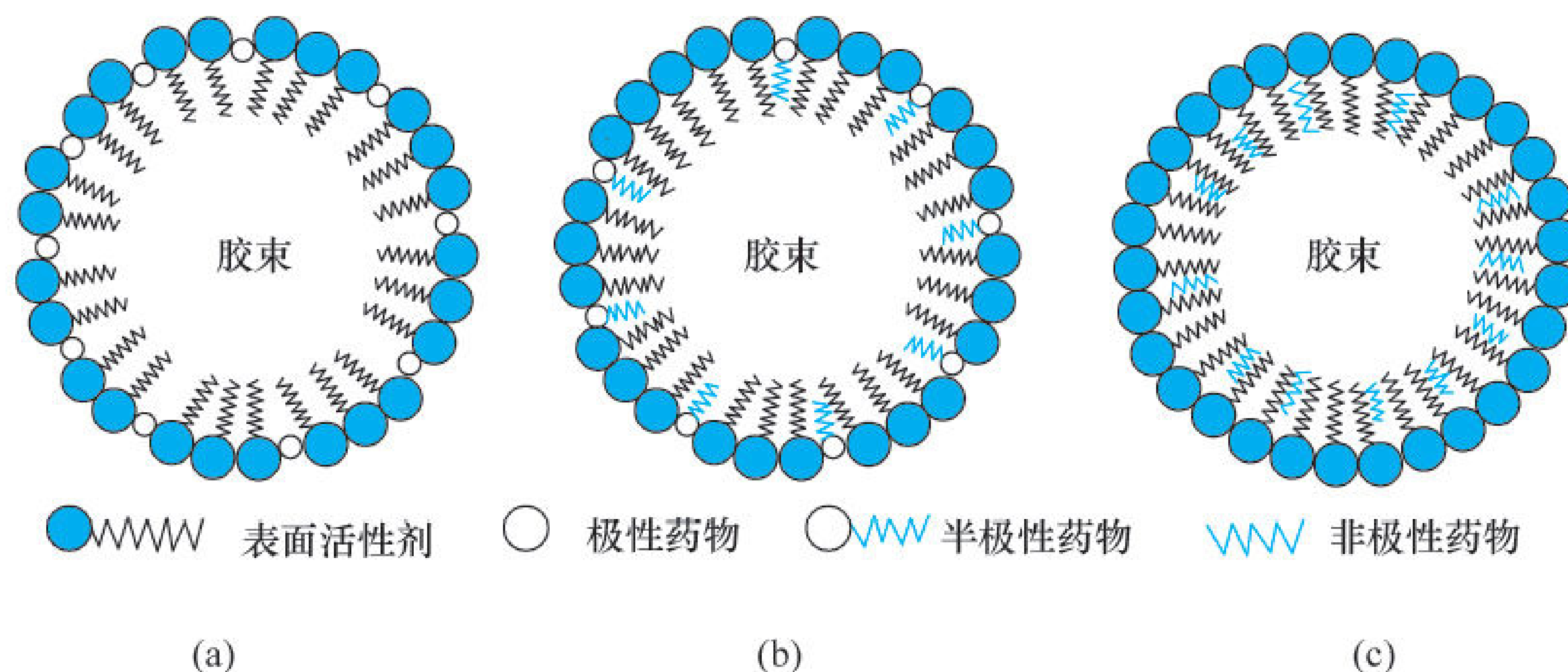


图 3-11 增溶剂对不同药物的增溶

（a）极性药物的增溶；（b）半极性药物的增溶；（c）非极性药物的增溶

1）非极性药物的增溶：溶解在胶束的烃核内部（非极性中心区）。

2）半极性药物的增溶：因其分子中既有极性基团又有非极性基团，非极性基团插入胶束的非极性中心区，而其极性基团则伸入胶束的亲水基团方向，在胶束中作定向排列。

3）极性药物的增溶：完全分布在胶束的栅状层（亲水基之间）中。

增溶剂不仅可增加难溶性药物溶解度，而且制得的增溶制剂，稳定性较好：可防止药物被氧化，因为药物嵌入到胶束中与空气隔绝而受到了保护；可防止药物的水解，是因为胶束上的电荷排斥或胶束阻碍了催化水解的 H^+ 或 OH^- 接近药物之故。

（5）影响增溶的因素

1）增溶剂性质的影响：增溶剂的种类不同或同系物增溶剂的分子量不同可影响增溶效果。① 对于强极性或极性药物，非离子型增溶剂的 *HLB* 值愈大，其增溶效果也愈好；② 但对于极性低的药物，结果恰好相反；③ 同系物的碳链愈长，其 *CMC* 愈低，增溶量也愈大。

2）药物性质的影响：① 增溶剂的种类和浓度一定时，同系物药物的分子量愈大，增溶量愈小；② 分子量愈大，体积也愈大，胶束所能容纳药物量愈少。

3）溶液性质的影响：① 少量电解质的加入，可中和胶束表面所带的电荷，增溶量增加；

②而过量电解质的加入，会造成表面活性剂盐析，使增溶量降低；③溶液pH的改变影响表面活性剂的增溶效果，能使弱酸或弱碱性药物以游离型存在的pH有利于增溶。

4）增溶剂用量的影响：①温度一定时，增溶剂的用量超过其临界胶束浓度，才能将药物增溶，可得到澄清溶液，稀释后仍然保持澄清；②若配比不当则得不到澄清溶液，或在稀释时变为混浊；③增溶剂的用量可以通过试验确定。

5）加入顺序的影响：如先将药物与增溶剂混合，然后再加水稀释则增溶效果好；而先将增溶剂溶于水后再加入药物，则药物几乎不溶。

2. 起泡剂和消泡剂

（1）泡沫的产生：泡沫是一层很薄的液膜包围的气体，是气体分散在液体中的分散体系。一些含有表面活性剂或具有表面活性物质的溶液，如中草药的乙醇或水浸出液，含有皂苷、蛋白质、树胶以及其他高分子化合物的溶液，当剧烈搅拌或蒸发浓缩时，可产生稳定的泡沫。

（2）起泡剂：通常有较强的亲水性和较高的*HLB*值表面活性剂，在溶液中可降低液体的界面张力而使泡沫稳定，这些物质即称为“起泡剂”。

（3）消泡剂：在产生稳定泡沫的情况下，加入一些*HLB*值为1～3的亲油性较强的表面活性剂，则可与泡沫液层争夺液膜表面而吸附在泡沫表面上，代替原来的起泡剂，而其本身并不能形成稳定的液膜，故使泡沫破坏，这种用来消除泡沫的表面活性剂称为“消泡剂”。少量的辛醇、戊醇、醚类、硅酮等也可起到类似作用。

3. 去污剂

（1）去污剂的*HLB*值：去污剂（或称洗涤剂）是用于除去污垢的表面活性剂，*HLB*值一般为13～16。

（2）去污剂的种类：常用的去污剂有油酸钠和其他脂肪酸的钠皂、钾皂、十六烷基硫酸钠或十二烷基苯磺酸钠等阴离子型表面活性剂。

（3）去污机制：去污的机制较为复杂，包括对污物表面的润湿、分散、乳化、增溶、起泡等多种过程。

4. 消毒剂或杀菌剂

（1）杀菌剂的种类：大多数阳离子型表面活性剂和两性离子型表面活性剂都可用做消毒剂，少数阴离子型表面活性剂也有类似作用，如甲酚皂、甲酚磺酸钠等。

（2）杀菌机制：表面活性剂的消毒或杀菌作用可归结于它们与细菌生物膜蛋白质的强烈相互作用使之变性或破坏。

（3）杀菌剂的应用：这些表面活性剂在水中都有比较大的溶解度，根据使用浓度，可分别用于手术前皮肤消毒、伤口或黏膜消毒、器械消毒和环境消毒等，如苯扎溴铵为一种常用广谱杀菌剂，皮肤消毒、局部湿敷和器械消毒分别用其0.5%醇溶液、0.02%水溶液和0.05%水溶液（含0.5%亚硝酸钠）。

第3节 增加药物的溶解度

溶液剂是将药物溶解于一定量的溶剂中形成均匀分散的澄明液体。在分散过程中，药物的溶解和溶解度是至关重要的。有些药物在溶剂中即使达到饱和浓度，也满足不了治疗所需的药物浓度，必须设法增加溶解度。

一、药物溶解度及其影响因素

1. 溶解度的概念 药物的溶解度系指在一定温度（气体在一定压力）下，在一定量溶剂中溶

解药物的最大量。《中国药典》现行版关于溶解度有 7 种描述：极易溶解、易溶、溶解、略溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶。这些概念仅表示药物大致溶解性能，准确的溶解度，一般以一份溶质（1g 或 1ml）溶于若干毫升溶剂中表示。

2. 影响溶解度的因素 药物溶解度受分散系统的内外在因素的影响很大，主要有：

（1）分子结构的影响：药物在溶剂中的溶解度是药物分子与溶剂分子间相互作用的结果。若药物分子间的作用力大于药物分子与溶剂分子间作用力，则药物溶解度小；反之，则溶解度大，即“相似相溶”。

1）氢键对药物溶解度的影响：在极性溶剂中，如果药物分子与溶剂分子之间可以形成氢键，则溶解度增大。如果药物分子形成分子内氢键，则在极性溶剂中的溶解度减小，而在非极性溶剂中的溶解度增大。

2）溶剂极性对药物溶解度的影响：极性溶剂能切断盐类药物的离子结合，使药物离子与溶剂分子之间产生离子—偶极子结合（ion dipole bonding）而溶剂化。极性药物与极性溶剂之间可形成永久偶极—永久偶极结合（permanent dipole-permanent dipole bonding）而溶剂化。非极性药物溶于非极性溶剂中，药物分子与溶剂分子之间形成诱导偶极—诱导偶极结合（induced dipole-induced dipole bonding）。半极性药物能溶于非极性溶剂中，两者之间可形成永久偶极—诱导偶极结合（permanent dipole-induced dipole bonding）。

（2）药物多晶型的影响：同一化学结构的药物，由于结晶条件（如溶剂、温度、冷却速度等）不同，形成结晶时分子排列与晶格结构不同，因而形成不同的晶型，产生多晶型（polymorphism）。晶型不同，导致晶格能不同，药物的熔点、溶解速度、溶解度等也不同。

无定型（amorphous forms）为无结晶结构的药物，无晶格束缚，自由能大，所以溶解度和溶解速度较结晶型大。例如新生霉素在酸性水溶液中形成无定型，其溶解度比结晶型大 10 倍，溶出速度也快，吸收也快。

多晶型药物结晶过程中，溶剂分子进入晶格使结晶型改变，形成药物的溶剂化物。如溶剂为水，即为水合物。溶剂化物与非溶剂化物的熔点、溶解度和溶解速度等物理性质不同，这是由于结晶结构的改变影响晶格能所致。在多数情况下，溶解度和溶解速度按水合物＜无水物＜有机化物的顺序排列。例如琥珀酸磺胺嘧啶水合物的溶解度为 $0.70mg \cdot ml^{-1}$，无水物溶解度为 $0.39mg \cdot ml^{-1}$，戊醇溶剂化物溶解度为 $0.08mg \cdot ml^{-1}$。

（3）温度的影响：温度对溶解度的影响取决于溶解过程是吸热（$\Delta H_S>0$），还是放热（$\Delta H_S<0$）。当 $\Delta H_S>0$ 时，溶解度随温度升高而升高；如果 $\Delta H_S<0$ 时，溶解度随温度升高而降低。药物溶解过程中，溶解度与温度关系式为：

$$\ln\frac{S_2}{S_1}=\frac{\Delta H_S}{R}\left(\frac{1}{T_1}-\frac{1}{T_2}\right) \tag{3-3}$$

式（3-3）中，S_1、S_2 分别为温度 T_1 和 T_2 下的溶解度；ΔH_S 为溶解焓，单位为 $J \cdot mol^{-1}$；R 为摩尔气体常数。若已知溶解焓 ΔH_S 与某一温度下的溶解度 S_1，则可由式（3-3）求得 T_2 下的溶解度 S_2。

（4）粒子大小的影响：对于可溶性药物，粒子大小对溶解度影响不大，而对于难溶性药物，粒子半径大于 2000nm 时粒径对溶解度无影响，但粒子大小在 0.1～100nm 时，根据 Ostwald-Freundlich 方程，溶解度随粒径减小而增加。

（5）pH 的影响：多数药物为有机弱酸、弱碱及其盐类，这些药物在水中溶解度受 pH 影响很大。对于弱酸性药物，若已知 pK_a 和特性溶解度 S_0，由式（3-4）即可计算在任何 pH 下的表观溶

解度 S，亦可以求得弱酸沉淀析出时的 pH，以 pH_m 表示。

$$pH_m = pK_a + \lg \frac{S - S_0}{S_0} \tag{3-4}$$

式（3-4）中，pH_m 为弱酸沉淀析出时的 pH；pK_a 为弱酸性药物的解离度；S_0 为弱酸性药物的特性溶解度；S 为弱酸性药物的表观溶解度。对于弱碱性药物，若已知 pK_a 和 S_0，由式（3-4）即可计算弱碱在任何 pH 下的溶解度，此式也表明溶液的 pH 高于计算值时弱碱即游离析出，即为弱碱溶解时的最高 pH，以 pH_m 表示。

（6）同离子效应的影响：若药物的解离型或盐型是限制溶解的组分，则其在溶液中的相关离子的浓度是影响该药物溶解度大小的决定因素。一般向难溶性盐类饱和溶液中加入含有相同离子化合物时，其溶解度降低，这是由于同离子效应的影响。如许多盐酸盐类药物在 0.9%氯化钠溶液中的溶解度比在水中低。

二、增加药物溶解度的方法

1. 制成可溶性盐 难溶性弱酸和弱碱性药物，可制成盐而增加其溶解度。将含碱性基团的药物如生物碱、奎宁、可卡因、普鲁卡因等，加酸（常用盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、硝酸等无机酸和枸橼酸、酒石酸、醋酸等有机酸）制成盐类，以增加在水中溶解度；将酸性药物如苯甲酸、水杨酸、对氨基水杨酸等，加碱（常用氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化铵、碳酸氢钠等）制成盐，增加水中溶解度。如乙酰水杨酸制成钙盐在水中溶解度增大，且比钠盐稳定。又如磺胺嘧啶在水中溶解度为 1∶1700，而磺胺嘧啶钠则为 1∶2.5。应注意药物制成盐后其溶解度增加，但稳定性、刺激性、毒性、疗效等也常发生变化。

2. 引入亲水基团 难溶性药物分子中引入亲水基团可增加其在水中的溶解度。如维生素 B_2 水中溶解度为 1∶3000 以上，而引入—PO_4HNa 形成维生素 B_2 磷酸酯钠，溶解度增加 300 倍。又如维生素 K_3 不溶于水，分子中引入—SO_3Na 则成为维生素 K_3 亚硫酸钠，可制成注射剂。

3. 应用助溶剂

（1）助溶剂的概念：难溶性药物与加入的能与其在溶剂中形成可溶性分子间的络合物、复盐或缔合物等，以增加药物在溶剂（主要是水）中的溶解度的第三种物质称为助溶剂（hydrotropy agents）。

（2）助溶剂的种类：助溶剂多为低分子化合物（不是表面活性剂），主要分为 3 类：一类是有机酸及其钠盐，如苯甲酸钠、水杨酸钠、对氨基水杨酸钠等；另一类是酰胺化合物，如乌拉坦、尿素、烟酰胺、乙酰胺等；此外，还有一类是某些无机化合物如碘化钾（KI）等也可做助溶剂。

（3）应用举例：如碘（I_2）在水中溶解度为 1∶2950，如加适量的碘化钾（KI）后，能配成含碘 5%的水溶液；咖啡因在水中的溶解度为 1∶50，加适量苯甲酸钠后溶解度增大至 1∶1.2；茶碱在水中的溶解度为 1∶120，加乙二胺后溶解度为 1∶5。碘化钾为助溶剂，可明显增加碘在水中溶解度，增加碘溶解度的机制是 KI 与 I_2 形成分子间的络合物 KI_3；咖啡因加适量苯甲酸钠后形成分子复合物苯甲酸钠咖啡因，使其溶解度增大；而茶碱在水中是与所加乙二胺形成氨茶碱，溶解度可增加到 1∶5。乙酰水杨酸加入枸橼酸钠（或酒石酸钠）因产生复分解反应形成乙酰水杨酸钠和枸橼酸，在水中溶解度也增大。

有关助溶剂用量研究表明，部分难溶性药物溶解度的增加与助溶剂的用量呈直线关系。有些药物这种规律不明显。使用助溶剂时应注意，如助溶剂用量较大时，应选择无生理活性的物质。大多数助溶剂的用量应通过试验来确定。

4. 使用潜溶剂

（1）潜溶剂的概念：难溶性药物在一种溶剂中的溶解度较小，当使用两种或多种混合溶剂，且混合溶剂中各溶剂达到某一比例时，该药物的溶解度在其中出现极大值，这时的混合溶剂称为潜溶剂（cosolvents）。

（2）潜溶剂的种类：与水形成潜溶剂的有乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇等。

（3）应用举例：如甲硝唑在水中的溶解度为10%（$g \cdot ml^{-1}$），使用水-乙醇混合溶剂，则溶解度提高5倍。苯巴比妥难溶于水，用聚乙二醇-水混合溶剂，溶解度增加可制成注射剂使用。由于水-乙醇按一定比例混合后，溶剂的极性与甲硝唑的极性相似，故使甲硝唑在其中的溶解度提高5倍。苯巴比妥难溶于水，制成钠盐虽能溶于水，但因水解而沉淀和变色，使用聚乙二醇与水的混合溶剂后，由于混合溶剂的极性与其相似，故使其溶解度增加而且稳定，可制成注射剂使用。

（4）潜溶剂的影响：药物在潜溶剂中的溶解度，与潜溶剂的种类、潜溶剂中各溶剂的比例有关。潜溶剂能提高药物溶解度的原因，一般认为是两种溶剂间发生氢键缔合或潜溶剂改变了原来溶剂的介电常数。选用潜溶剂时，无论采用何种给药途径，必须考虑其毒性。如果是注射给药还要考虑生理活性、刺激性、溶血、降压、过敏等。

5. 加入增溶剂　详细内容可参见本章第2节。

第4节　流变学基础

一、概述

1. 流变学研究的内容　流变学主要是研究物质的变形和流动的一门科学。所谓的变形指对某一物体施加压力时，其内部各部分的形状和体积发生变化的过程。对固体施加外力，则固体内部存在一种与外力相对抗的内力使固体保持原状。此时在单位面积上存在的内力称为内应力（stress）。对于外部应力而产生的固体变形，当除去其应力时恢复原状的现象称为弹性（elasticity）。把这种可逆性变形称为弹性变形（elastic deformation），而非可逆性变形称为塑形变形（plastic deformation）。流动是液体和气体的主要性质之一，流动的难易程度与物质本身的黏性（viscosity）有关，因此，流动也可视为一种非可逆性变形过程。实际上，多数物质对外力表现为弹性和黏性双重特性，称为黏弹性物质。

2. 剪切应力与剪切速度

（1）剪切速度：观察河道中流水，水流方向一致，但水流速度不同，中心处的水流最快，越靠近河岸的水流越慢。因此在流速慢时可以将流动液体视为互相平行移动的液层，即称层流。由于各层的速度不同，便形成速度梯度 du/dy，或称剪切速度，此现象反映了流体流动的特征。

（2）剪切应力：由于流动阻力使其产生速度梯度，流动较慢的液层阻滞着流动较快液层的运动。各液层间产生相对运动的外力叫剪切力，在单位液层面积（A）上所需施加的力称为剪切应力（shearing force），用 S 表示，单位为 $N \cdot m^{-2}$。剪切速度（rate of shear），用 D 表示，单位为 s^{-1}。剪切应力与剪切速度是表征体系流变性质的两个基本参数。

3. 流体的种类　根据流动和变形形式不同，将流体分类为牛顿流体和非牛顿流体。牛顿流体遵循牛顿流动法则，非牛顿流体不遵循该法则。

二、流体

（一）牛顿流体

1. 牛顿流体的概念 试验证明，纯液体和多数低分子溶液在层流条件下的剪切应力 S 与剪切速度 D 成正比，遵循该法则的液体为牛顿流体（Newtonian fluid）。

2. 牛顿流体的公式 式（3-5）为牛顿方程（Newtonian equation）。

$$S = \frac{F}{A}\eta D \quad 或 \quad D = \frac{S}{\eta} \tag{3-5}$$

式（3-5）中，F 为 A 面积上施加的力；η 为黏度（viscosity）或黏度系数（viscosity coefficient），是表示流体黏性的物理常数。SI 单位中黏度用 Pa · s 表示。

3. 牛顿流体的特点 根据式（3-5）可知，牛顿流体的剪切速度 D 与剪切应力 S 之间如图 3-12（a）所示，呈直线关系，且直线经过原点。这时直线斜率的倒数表示黏度，黏度与剪切速度无关，而且是可逆过程，只要温度一定，黏度就一定。表 3-9 中表示制剂研究中常用的各种液体在 20℃ 条件下的黏度。

表 3-9 20℃ 条件下几种牛顿流体的绝对黏度

液 体	黏度（mPa · s）	液 体	黏度（mPa · s）
蓖麻油	1000	乙醇	1.19
甘油	400	水	1.00
橄榄油	100	氯仿	0.56

（二）非牛顿流体

1. 非牛顿流体的概念 大多数液体不符合牛顿定律，如高分子溶液、胶体溶液、乳剂、混悬剂、软膏以及固—液的不均匀体系的流动均不遵循牛顿定律，因此将这些液体称之为非牛顿流体（non-Newtonian fluid），这种物质的流动现象称为非牛顿流动（non-Newtonian flow）。

2. 牛顿流体的种类 对于非牛顿流体可以用旋转黏度计测定黏度，对其剪切速度 D 和剪切应力 S 的变化规律的结果，通过作图可得，如图 3-12 中所示的流动曲线（flow curve）或黏度曲线（viscosity curve）。图 3-12 中（a）表示牛顿流体的流动曲线，（b）、（c）、（d）、（e）（f）为非牛顿流体的流动曲线。

根据非牛顿流体的流动曲线的类型把非牛顿流体分为塑性流体、假塑性流体、胀性流体和触变流体等 4 种。

（1）塑性流体

1）塑性流体的概念：塑性流体（plastic fluid）的流动曲线如图 3-12（b）所示，曲线不经过原点，在横轴剪切应力 S 上的某处有交点，将直线外延至横轴，在 S 上某一点可以得致流值或屈服值 S_0（yield value）。当剪切应力达不到致流值以上时，液体不发生流动；当剪切应力增加至致流值时，液体开始流动，剪切速度 D 和剪切应力 S 呈直线关系。液体的这种变形称为塑性流动，引起液体流动的最低剪切应力为致流值 S_0。

2）塑性流体的公式：塑性流体的流动公式可以用式（3-6）表示：

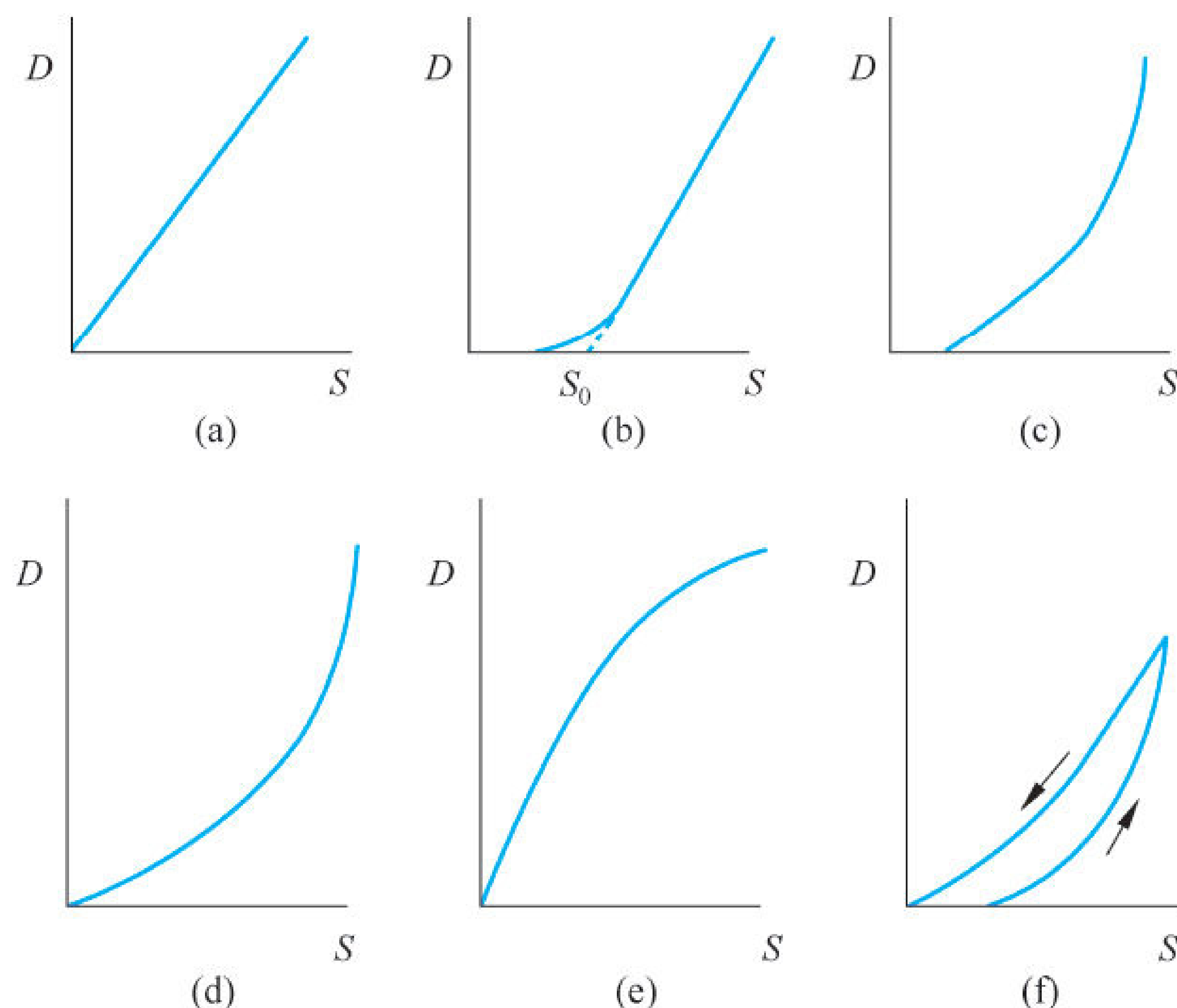


图 3-12 各种类型流体的流动曲线

（a）牛顿流体；（b）塑性流体（S_0：致流值）；（c）假塑性流体

（d）假塑性流体；（e）胀性流体；（f）触变流体

$$D = \frac{S - S_0}{\eta} \tag{3-6}$$

式（3-6）中，η 为塑性黏度（plastic viscosity）；S_0 为致流值，单位为 dyne·cm^{-2}。

3）塑性流体的特点：当 $S < S_0$ 时，液体不流动，为弹性变形；当 $S > S_0$ 时，液体流动，剪切速度 D 和剪切应力 S 呈正比。在制剂中表现为塑性流动的剂型有浓度较高的乳剂、混悬剂、单糖浆、涂剂等。

（2）假塑性流体

1）假塑性流体的概念：具有随着 S 值的增大而黏度下降的流动特性的流体称为假塑性流体（pseudoplastic fluid），其流动曲线如图 3-12（c）、（d）所示。

2）假塑性流体的公式：假塑性流动的公式如式（3-7）所示：

$$D = \frac{S^n}{\eta_a} \tag{3-7}$$

式（3-7）中，η_a 为表观黏度随剪切速度的改变而改变；n 为指数，n 越大，非牛顿性越大，$n=1$ 时为牛顿流体。

3）假塑性流体的特点：假塑性流体随着 S 值的增大而黏度下降，具有切变稀化的特点。如甲基纤维素、西黄蓍胶、海藻酸钠等链状高分子的 1%水溶液表现为假塑性流动。这种高分子随着 S 值的增大其分子的长轴按流动方向有序排列，因此，可以减少对流动的阻力，易于流动。

（3）胀性流体

1）胀性流体的概念：具有随着剪切应力 S 的增大其黏性也随之增大的流动特性的流体称为胀性流体（dilatant fluid），其流动曲线如图 3-12（e）所示，曲线经过原点，且表现为向上突起的曲线。

2）胀性流体的特点：随着 S 值的增大而黏度增大，具有切变稠化的特点。相当于式（3-7）中 $n<1$ 时的情况，如像滑石粉或淀粉等非凝聚性粒子处于密集型状态，其空隙被液体填充，剪切

应力较低时，对混悬液缓慢地进行搅拌，粒子排列并不发生紊乱的条件下，表现为较好的流动性；但是，对混悬液快速进行搅拌，即剪切应力较大时，由于其粒子形成疏松的填充状态，粒子空隙不能很好地吸收水分而形成块状集合体，粒子间的摩擦力增大，流体的流动性降低。

（4）触变流体

1）触变流体的概念：当对软膏剂进行搅拌时，由于其黏度下降，故流体易于流动，但是，放置一段时间以后，又恢复原来的黏性。像这种随着剪切应力增大时，黏度下降，剪切应力消除后黏度在等温条件下缓慢地恢复原来状态的现象称为触变性（thixotropy），具有触变性的流体称为触变流体（thixotropic fluid），这种触变流动曲线如图 3-12（f）所示。

2）触变流体的特点：其流动曲线的特性表现为剪切应力的下降曲线与上升曲线相比向左迁移，在图上表现为环状滞后曲线。也就是说，与同一个 S 值进行比较，曲线下降时黏度低，上升时被破坏的结构并不因为应力的减小而立即恢复原状，而是存在一种时间差。即所谓的触变性是施加应力使其流体产生流动时，流体的黏性下降，流动性增加；而停止流动时，其状态恢复到原来性质的现象。

三、流变性测定及其在药剂学中的应用

（一）流变性的测定

1. 测定的途径 测定高分子液体的黏弹性或流变学性质，或测定线性黏弹性函数，可通过以下几个途径：① 测定使待测样品产生微小应变 $r_{(t)}$ 时所需的应力 $S_{(t)}$；② 测定对待测样品施加应力 $S_{(t)}$ 时所产生的应变程度 $r_{(t)}$；③ 施加一定剪切速度时，测定其应力 $S_{(t)}$。

2. 测定的方法 具体测定方法有两种。第一种方法是不随时间变化的静止测定法，只适用于牛顿流体的测定，即 r_0 一定时，施加应力 S_0。牛顿流体由于剪切应力与剪切速度成正比，所以可以用具有一定剪切速度的黏度计进行测定，即用一点法（one point）测定黏度，一般用毛细管黏度计或落球黏度计。第二种方法为旋转或转动测定法，对于胶体和高分子溶液的黏度，如式（3-8）所示，其变化主要依赖于剪切速度。

$$\eta(D) = \frac{S}{\eta} \tag{3-8}$$

式（3-8）中，η（D）为非牛顿流体的黏度；S 为剪切应力；D 为剪切速度。对于非牛顿流体必须用可以测得不同剪切速度的黏度计进行测定。因此，非牛顿流体的测定必须用多点法（multi-point）测定黏度，一般用旋转式黏度计、圆锥平板黏度计，转筒黏度计。测定非牛顿流体的黏度计均可用于牛顿流体的测定。

3. 测定的设备

（1）毛细管黏度计

1）原理：毛细管黏度计（ostwald viscometer）的基本原理是在一定压力下，根据流体的压力差或自身的重量，经过一定长度的标准毛细管所需要的时间或流速，来计算流体的黏度。图 3-13 所示的是改良型毛细管黏度计的装置。

2）方法：具体的方法是分别测定已知黏度的液体（通常为水）和待测液体经过一定长度的标准毛细管所需要的时间或流速，并根据式（3-9）所示的公式计算待测液的黏度。

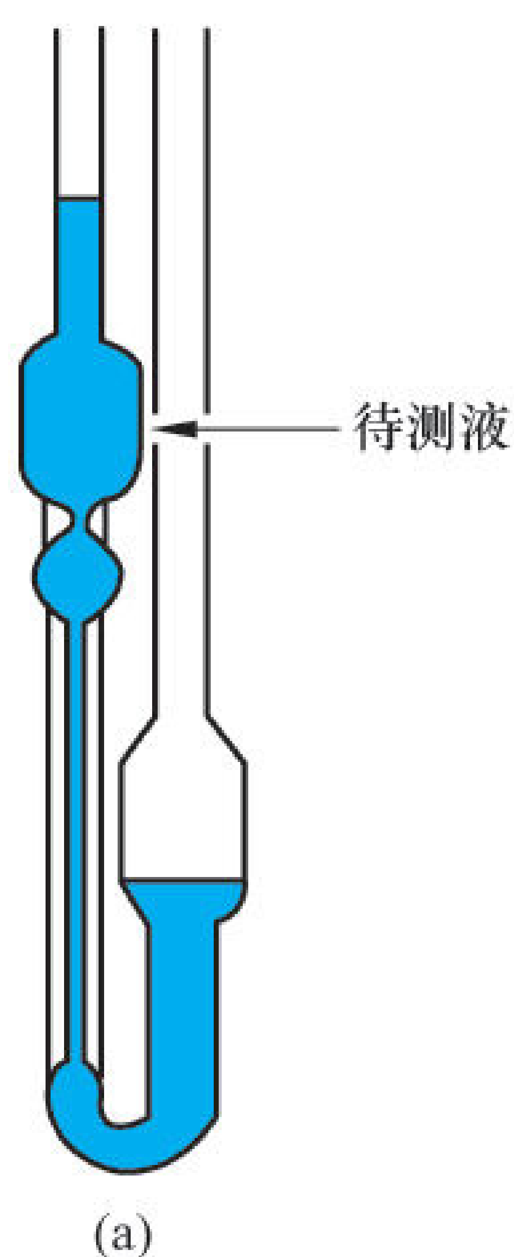
$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{\rho_1 t_1}{\rho_2 t_2} \tag{3-9}$$

式（3-9）中，η_1、η_2 为待测液和已知液体的黏度与密度；t_1、t_2 为已知黏度的液体（通常为水）

和待测液体经过一定长度的标准毛细管所需要的时间，由此可以计算出待测液的黏度 η_1。式（3-9）中的 $\eta_1/\eta_2=\eta_{rel}$ 称为待测液的相对黏度（relative viscosity）。《中国药典》（2010 年版）二部（附录Ⅵ G）规定平氏黏度计测定运动黏度或动力黏度，乌氏黏度计测定特性黏度（图 3-13）。

（2）落球黏度计

1）原理：落球黏度计（Hoppler viscometer）原理是在含有一定温度待测液的垂直玻璃管内，使具有一定密度和直径的玻璃制或钢制的圆球自由落下，通过测定球落下时的速度，可以得到待测液的黏度。图 3-14 表示的是落球黏度计的装置。



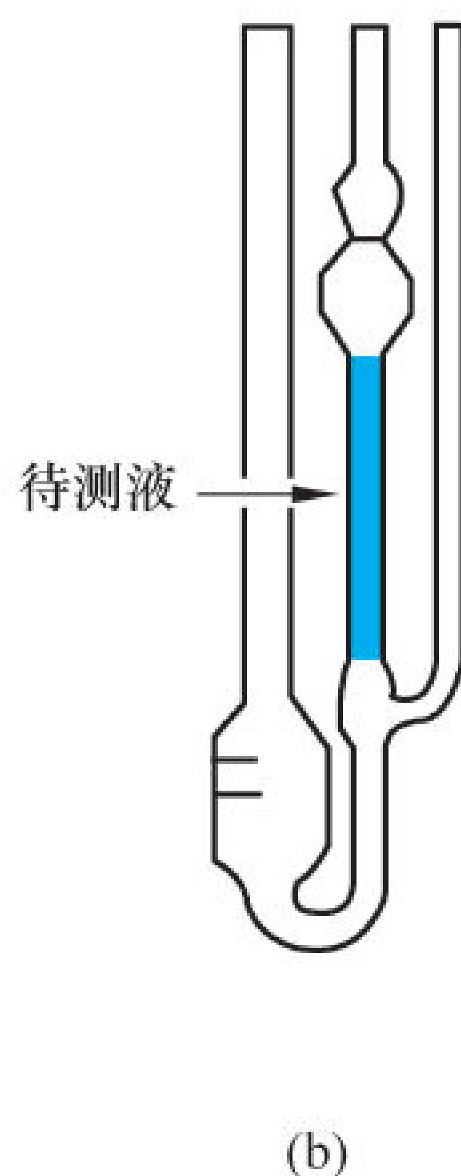


图 3-13　毛细管黏度计

（a）平氏黏度计；（b）乌氏黏度计

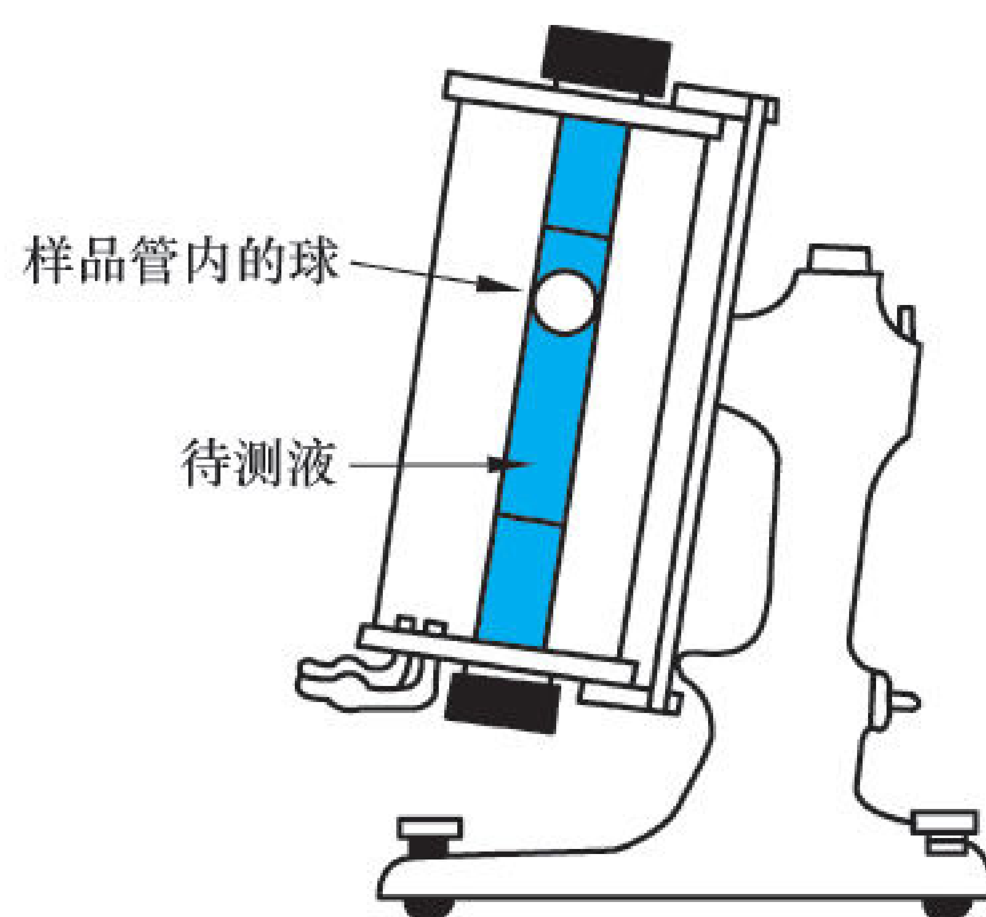


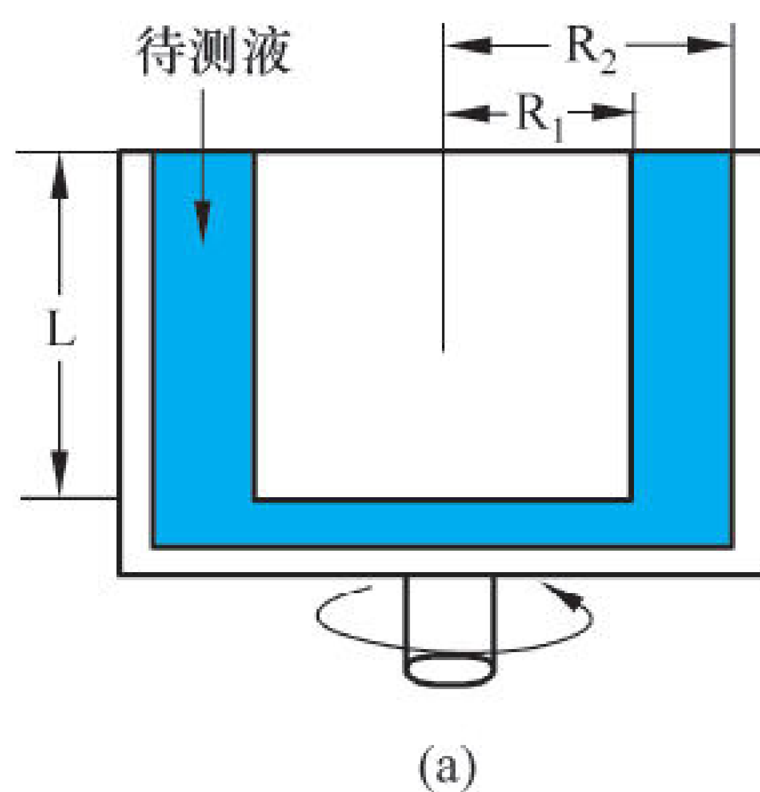
图 3-14　落球黏度计

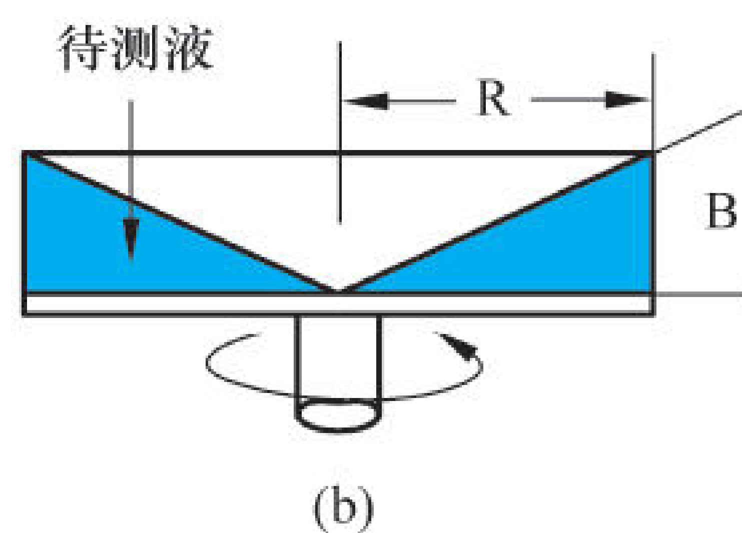
2）方法：测定方法是将待测液和圆球装入到玻璃管内，外围的恒温槽内注入循环水保持一定的温度，使球位于玻璃管上端，然后准确地测定球经过上下两个标记线的时间，反复测数次，利用下式计算得到牛顿液体的黏度。

$$\eta=t(\rho_b-\rho_l)\cdot B \tag{3-10}$$

式（3-10）中，t 为球落下时经过两个标记线所需时间；ρ_b、ρ_l 为在测定温度条件下球和液体的比重；B 为球本身固有的常数。

（3）旋转黏度计：旋转黏度计有双重圆筒型、圆锥圆板型和平行圆板型 3 种，如图 3-15 所示。





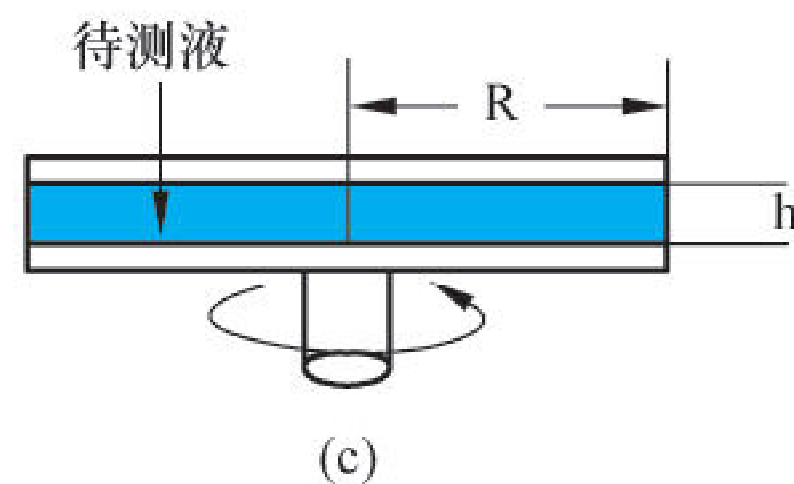


图 3-15　旋转黏度计

（a）双重圆筒型；（b）圆锥圆板型；（c）平行圆板型

测定原理为筒内装入待测液，然后用特制的旋转子进行旋转，考察产生的弯曲现象，利用作用力求得产生的应力。双重圆筒型主要用于测定低黏度液体，平行圆板型用于测定高黏度液体。

1）圆筒型黏度计：圆筒型黏度计（Searle viscometer）是由静止固定的外筒和内部旋转的内筒或旋转子组成，其原理主要是通过待测液在内筒和外筒间的间隙内产生切变，此时内筒旋转产生的转矩与待测液的黏度成正比，内筒旋转过程中负载于待测液上黏性引力而产生转矩，通过驱动轴和内筒或内部旋转子间联结的弹簧及检测器测定出待测液的黏度，其测定装置如图3-16所示。也有一种圆筒式是固定内筒，旋转外筒，通过样品对内筒产生的黏性引力来测定样品的黏度。

2）圆锥平板型黏度计：圆锥平板型黏度计（Ferranti-Shirley viscometer）的测定方法为将待测液放在平板的中央，然后把平板推至上面的圆锥下部后对圆锥进行旋转，使待测液在静止的平板和旋转的圆锥之间产生切变。剪切速度用每分钟圆锥旋转的转速来表示，通过读取产生于圆锥的黏性引力，即剪切应力的刻度可以得到剪切应力，经对剪切应力与剪切速度作图，用式（3-11）可以计算得到待测液的黏度，其装置如图3-17所示。

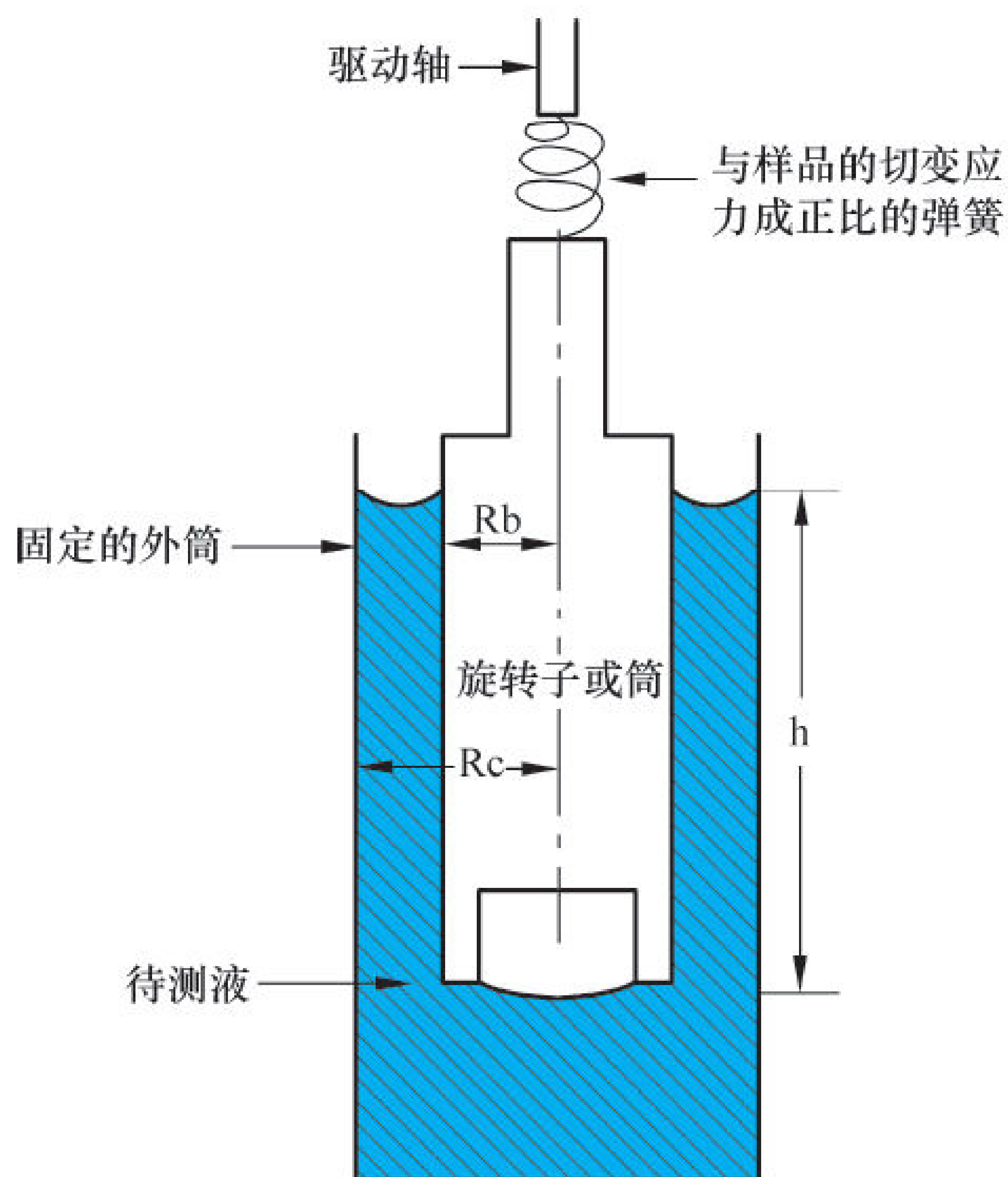


图3-16 圆筒型黏度计

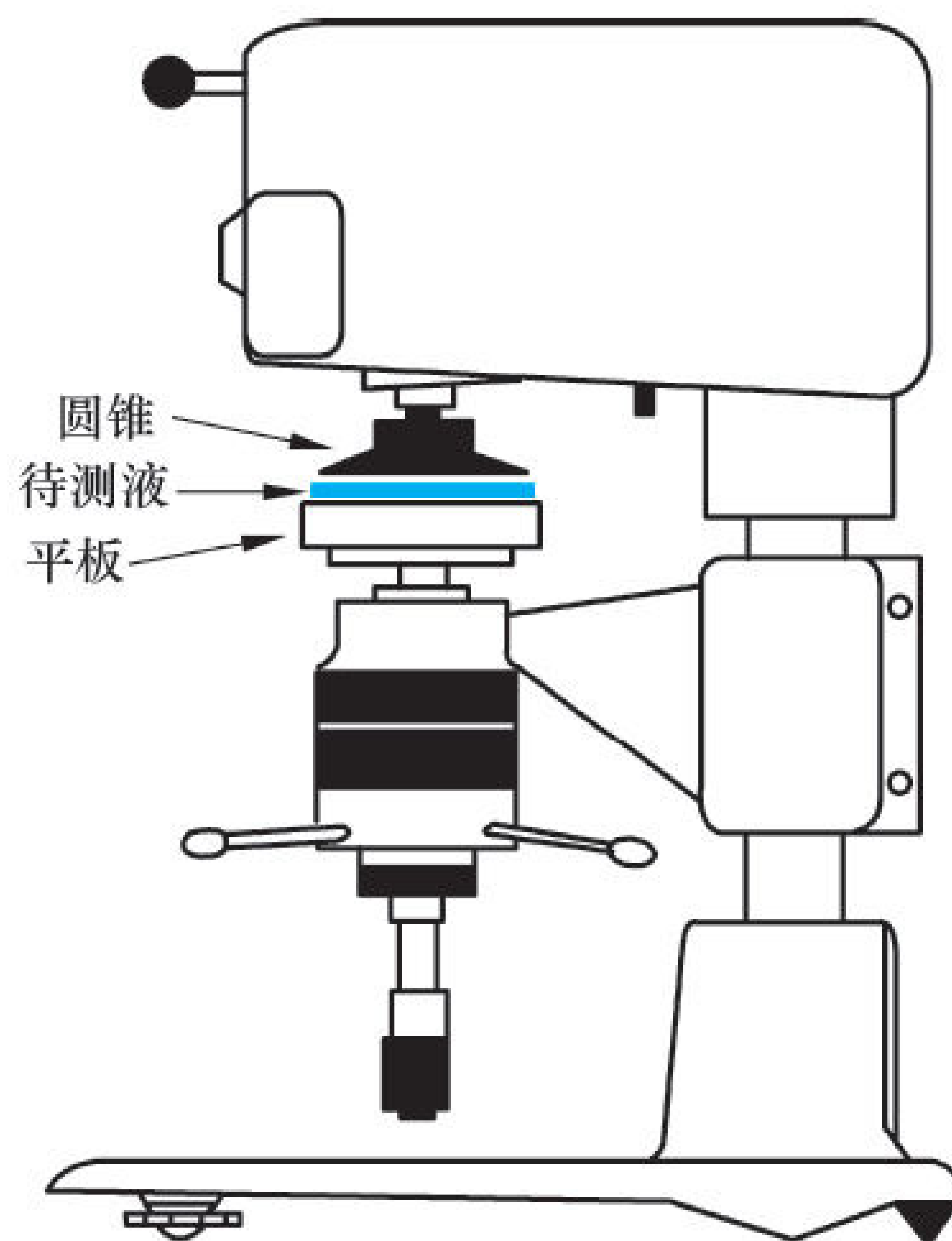


图3-17 圆锥平板型黏度计

$$\eta = C \cdot \frac{T}{V} \tag{3-11}$$

式（3-11）中，C为常数；T为转矩；V为每分钟的旋转数，即圆锥的转速。如果待测液为塑性流动的流体，则其塑性黏度可用式（3-12）表示：

$$\eta = C \cdot \frac{T - T_f}{V} \tag{3-12}$$

式（3-12）中，屈服值用式$f = C_f \times T_f$来表示；T_f为剪切应力轴上的转矩；C_f为装置固有的常数。

圆锥平板型黏度计的优点：①因为受剪切应力的整个待测液的剪切速度相同（保持定值），所以在测定过程中不产生栓塞；②待测液的装样和取样非常容易；③在整个测定过程中能够始终保持恒定的温度，而且适用于微量待测液的测定并具有良好的重现性。

（二）流变学在药剂学中的应用

流变学在药学研究中的重要意义在于可以应用流变学理论对乳剂、混悬剂、半固体制剂等的

剂型设计、处方组成以及制备、质量控制等进行评价。

1. 在混悬剂中的应用　在混悬剂中分散粒子沉降时的黏性以及经过振荡从容器中倒出时的流变性质会发生变化。混悬剂在静止状态下所产生的剪切应力，如果只考虑悬浮粒子的沉降，因其外力很小，故可以忽略不计，但经过振摇后把制剂从容器中倒出时可以观察到存在较大的剪切速度。试验发现混悬剂在贮藏过程中剪切速度小，显示较高的黏性；倒出时剪切速度大，显示较低的黏性，即混悬剂在振摇、倒出及铺展时能否自由流动是形成理想混悬剂的最佳条件。在混悬剂中加入具有触变性的物质，由于其在静置状态下可形成凝胶，使混悬剂中的难溶性药物微粒不沉降，而振摇后混悬剂又转变为溶胶，恢复流动性以应用，故触变性物质具有良好的稳定作用，如硅皂土。

2. 在乳剂中的应用　乳剂在制备和使用过程中往往会受到各种切变力的影响。在使用和制备条件下乳剂的特性是否适宜，主要由制剂的流动性而定。例如，为了使皮肤科用的制剂或化妆品达到其质量标准，必须调节和控制好制剂的铺展性。另外，为了使经皮肤注射的乳剂容易通过注射针头，或使乳剂的制备适合于工业化生产工艺的要求，掌握制剂处方对乳剂流动性的影响非常重要。乳剂中除了被稀释成很稀的溶液以外，大部分乳剂主要表现为非牛顿流动，因此，对其数据的处理和不同制剂间的定量比较，显得非常困难。乳剂的黏性主要与分散相、连续相以及乳化剂有关。与分散相相关的主要因素有相体积比、粒度分布、内相固有的黏度等。如分散相体积比相对较低时（0.05 以下），其系统表现为牛顿流动，随着体积比增加系统的流动性下降，表现为假塑性流动，而体积比高的时候，转变为塑性流动。如果体积比接近 0.74 时产生相的转移，黏度显著增大，且平均粒径变小。如果粒径较大时，在同样的平均粒径条件下，粒度分布范围广的系统比粒度分布狭的系统黏度低。连续相的黏度是影响乳剂流动性的主要因素。由剪切速度增大而引起的黏度的减少，主要是由于液滴间距离增大而引起的。乳化剂也是影响乳剂黏度的主要因素之一，乳化剂的类型会影响粒子的絮凝作用和粒子间的引力，且改变其流动性。在所有系统中，乳化剂的浓度越高，制剂的黏度越大。另外，乳化膜的物理学特性和电学性质也是影响乳剂黏性的重要因素之一。

3. 在半固体制剂中的应用　半固体制剂的剂型主要有软膏剂、凝胶剂等，多数外用在皮肤表面，这类制剂能否从包装容器如瓶或管状容器中挤出，直接影响其应用。制剂能否很好的在皮肤表面黏附和铺展，以及药物从基质中的释放都与该制剂的流变学性质密切相关。

第 5 节　低分子溶液型液体制剂

一、概述

1. 低分子溶液剂的概念　低分子溶液型液体制剂也称为低分子溶液剂，系指小分子药物以分子或离子（直径在 1nm 以下）的形式溶解在溶剂中形成的均相溶解体系的液体制剂。低分子溶液剂可以口服，也可外用。

2. 低分子溶液剂的特点　① 在液体制剂中，低分子溶液剂中药物是以分子或离子状态分散的，分散度最大，口服后与机体的接触面最大，吸收最迅速、最完全，所以在呈现作用和疗效方面比普通固体制剂快，生物利用度高；② 采用潜溶剂、加入增溶剂或助溶剂有利于药物的溶解；③ 低分子溶液剂的均匀性，有利于分剂量的准确。

3. 低分子溶液剂的分类　低分子溶液剂包括溶液剂、糖浆剂、芳香水剂、醑剂、酊剂和甘油

剂等。

二、常用的低分子溶液剂

（一）溶液剂

1. 溶液剂的概念 溶液剂（solutions）系指药物溶解于溶剂中所形成的澄明液体制剂。根据需要溶液剂中可加入助溶剂、抗氧剂、甜味剂、着色剂等附加剂。

2. 溶液剂的制备

（1）制备方法：溶液剂一般有 3 种制备方法，即溶解法、稀释法和化学反应法，化学反应法比较少用。

1）溶解法：系指将固体药物直接溶于溶剂的制备方法，适用于较稳定的化学药物。溶解法制备溶液剂的工艺流程见图 3-18。

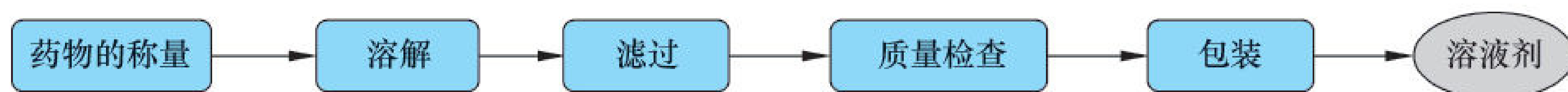


图 3-18 溶解法制备溶液剂的工艺流程

具体方法：① 取处方总量 1/2～3/4 量的溶剂，加入称好的药物，搅拌使其溶解；② 处方中如有附加剂或溶解度较小的药物，应先将其溶解于溶剂中，再加入其他药物使溶解；③ 根据药物性质，必要时可将固体药物先行粉碎或加热助溶，难溶性药物可加适当的助溶剂使其溶解；④ 制备的溶液应滤过，并通过滤器加溶剂至全量，滤过可用普通滤器、垂熔玻璃滤器或砂滤棒等，滤过后的药液应进行质量检查；⑤ 如处方中含有糖浆、甘油等液体时，用少量水稀释后加入溶液剂中，如使用非水溶剂，容器应干燥；⑥ 制得的药物溶液应及时分装、密封、贴标签及进行外包装。

2）稀释法：稀释法系先将药物制成高浓度溶液或易溶性药物制成贮备液，再用溶剂稀释至需要浓度即得。用稀释法制备溶液剂时应注意浓度换算，挥发性药物浓溶液稀释过程中应注意挥发损失，以免影响浓度的准确性。

3）化学反应法：系指利用化学反应制备溶液剂的方法。

（2）药物的加入方法：① 有些药物虽然易溶，但溶解缓慢，此种药物在溶解过程中应采用粉碎、搅拌、加热等措施；② 易氧化的药物溶解时，宜将溶剂加热放冷后再溶解药物，同时应加适量抗氧剂，以减少药物氧化损失；③ 对易挥发性药物应在最后加入，以免在制备过程中损失；④ 处方中如有溶解度较小的药物，应先将其溶解后再加入其他药物；⑤ 难溶性药物可加入适宜的助溶剂或增溶剂使其溶解。

3. 处方举例

例 3-1：复方碘溶液

【处方】 碘 5.0g 碘化钾 10.0g
纯化水 加至 100.0ml

【制法】 ① 取碘化钾，加纯化水 10.0ml 溶解；② 加碘搅拌使溶，再加纯化水至 100.0ml，摇匀，即得。

【用途】 调节甲状腺功能，主要用于甲状腺功能亢进的辅助治疗。外用作黏膜消毒剂。

【注解】 ① 本品俗称卢戈液（Lugol's solution），碘在水中溶解度为 1∶2950，加碘化钾作助溶剂使形成 KI_3，能增加碘在水中的溶解度，并能使溶液稳定；② 为了使配制时药物溶解速度快，

先将碘化钾加适量纯化水配制成浓溶液，然后加入碘溶解；③本品内服时可用水稀释5～10倍，以减少其对黏膜的刺激性。

（二）糖浆剂

1. 概述

（1）糖浆剂的概念：糖浆剂（syrups）系指含药物或芳香物质的浓蔗糖水溶液。纯蔗糖的近饱和水溶液称为单糖浆或糖浆。糖浆剂中的药物可以是化学药物也可以是药材的提取物。蔗糖和芳香剂能掩盖某些药物的苦味、咸味及其他不适臭味，容易服用，尤其受儿童欢迎。

（2）糖浆剂的防腐

1）原因：糖浆剂易被真菌、酵母菌和其他微生物污染，使糖浆剂混浊或变质。糖浆剂中蔗糖浓度高时，渗透压大，微生物的生长繁殖受到抑制。低浓度的糖浆剂应添加防腐剂。

2）常用的防腐剂：①有苯甲酸和苯甲酸钠，其用量不超过0.3%；羟苯烷基酯（尼泊金）类，其用量不超过0.05%；8-羟基喹啉硫酸盐为0.001%；桂皮醛0.01%～0.1%；②以苯甲酸为防腐剂，应加枸橼酸或醋酸调pH值为3～5，对真菌、酵母菌和其他微生物均有抑制作用，否则不能抑菌；③防腐剂联合使用，能增强防腐效果；④某些挥发油加于糖浆剂中起矫味和防腐作用，挥发油混合使用效果更好；⑤糖浆剂中少部分的蔗糖转化为葡萄糖和果糖，有还原性，能防止糖浆剂中药物的氧化变质。

（3）糖浆剂的质量要求：①糖浆剂含糖量应符合规定，糖浆剂应澄清，在贮存期间不得有酸败、异臭、产生气体或其他变质现象；②含药材提取物的糖浆剂，允许含少量轻摇即散的沉淀；③糖浆剂中必要时可添加适量的乙醇、甘油或其他多元醇作稳定剂；④如需加入色素时，应符合有关规定，并避免对检验产生干扰。

（4）糖浆剂的分类：糖浆剂根据用途不同可分为3类。

1）单糖浆：其浓度为85%（$g \cdot ml^{-1}$）或64.7%（$g \cdot g^{-1}$）。不含任何药物，除供制备含药糖浆外，一般作为矫味剂、助悬剂等应用。

2）矫味糖浆：如橙皮糖浆、姜糖浆等，主要用于矫味，有时也作助悬剂用。

3）药物糖浆：如枸橼酸哌嗪糖浆、磷酸可待因糖浆等，主要用于疾病的治疗。

2. 糖浆剂的制备

（1）制备方法：糖浆剂的制备方法主要有溶解法和混合法，溶解法又分为热熔法和冷熔法。

1）热熔法：热熔法制备糖浆剂的工艺流程见图3-19。不加药物时可制成单糖浆。

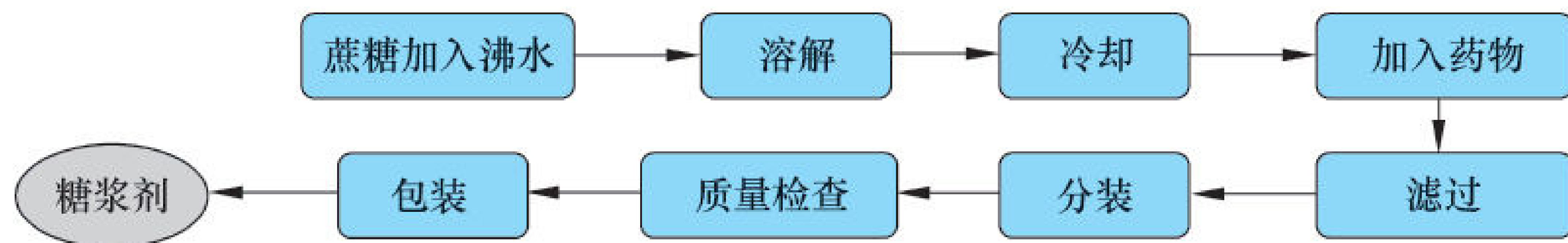


图3-19　热熔法制备糖浆剂的工艺流程

热熔法有很多优点：①蔗糖在水中的溶解度随温度升高而增加，在加热条件下蔗糖溶解速度快，趁热容易滤过，可以杀死微生物；②蔗糖内的一些高分子杂质，如蛋白质等，可因加热而凝聚滤除；③但加热过久或超过100℃时，使转化糖的含量增加，糖浆剂颜色容易变深；④热熔法适合于对热稳定的药物和有色糖浆的制备，如单糖浆和含药糖浆。

2）冷熔法：①将蔗糖溶于冷纯化水或含药的溶液中制成糖浆剂；②适用于对热不稳定或有挥发性的药物，制备的糖浆剂颜色较浅；③但制备所需时间较长，在生产过程中容易污染微

生物。

3）混合法：① 混合法系将药物与单糖浆均匀混合制备而成的；② 适合于制备含药糖浆；③ 优点是方法简便、灵活，可大量配制也可小量配制；④ 但所制备的含药糖浆含糖量较低，要特别注意防腐。

（2）药物的加入方法：① 水溶性固体药物，可先用少量蒸馏水使其溶解再与单糖浆混合；② 水中溶解度小的药物可酌加少量其他适宜的溶剂使药物溶解，然后加入单糖浆中，搅匀，即得；③ 药物为可溶性液体或药物的液体制剂，可将其直接加入单糖浆中，必要时滤过；④ 药物为含乙醇的液体制剂，与单糖浆混合时常发生混浊，为此可加入适量甘油助溶或将药物溶于适量蒸馏水中，加滑石粉助滤，反复滤清，再加蔗糖制成含药糖浆或与单糖浆混合制成含药糖浆；⑤ 药物为水性浸出制剂，因含多种杂质而使糖浆剂混浊或产生大量沉淀，为此需将浸出制剂纯化后再加到单糖浆中；⑥ 药物为中药药材时，须经浸出、纯化，浓缩至适量，再加入单糖浆中。

（3）制备时的注意事项：① 糖浆剂含蔗糖量应不低于65%（$g \cdot ml^{-1}$）；② 制备应在避菌环境中进行，各种用具、容器应进行洁净或灭菌处理，并及时灌装；③ 应选择无色、无异臭的药用白砂糖，不能选用食用糖，因其中含有蛋白质、黏液质等杂质；④ 不纯的蔗糖易吸潮、长霉；⑤ 蔗糖为双糖，在加热或在酸性条件下易水解，水解后生成转化糖，故生产中宜用蒸汽夹层锅加热，温度和时间应严格控制；⑥ 糖浆剂应在30℃以下密闭储存。

3. 处方举例

例3-2： 磷酸可待因糖浆

【处方】	磷酸可待因	0.5g	蔗糖	65.0g
	防腐剂	适量	纯化水	加至100.0ml

【制法】 ① 取磷酸可待因、蔗糖溶于适量纯化水中，全部溶解；② 再加纯化水至全量，即得。

【用途】 镇咳药，用于剧烈咳嗽。

例3-3： 鼻渊糖浆

【处方】	苍耳子	166.4g	辛夷	31.2g
	野菊花	10.4g	金银花	10.4g
	茜草	10.4g	蔗糖	60g
	山梨酸	0.2g	纯化水	加至100.0ml

【制法】 ① 以上5味，辛夷和野菊花提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；② 苍耳子加水煎煮两次，每次0.5h，合并煎液，滤过，滤液静置；③ 金银花加水于70～80℃温浸两次，每次1h，合并浸液，滤过，滤液静置；④ 合并上述两种澄清药液和辛夷、野菊花的水溶液，浓缩至适量；⑤ 另取茜草粉碎成粗粉，按渗漉法制备，用70%乙醇作溶剂，浸渍48h后，缓缓渗漉，待有效成分完全漉出，收集渗漉液，回收乙醇，浓缩至适量，静置；⑥ 取茜草上清液与上述浓缩液合并，静置，滤过，滤液浓缩至适量；⑦ 再加入蔗糖60g和山梨酸0.2g，煮沸溶解，滤过，放冷后，加入上述辛夷和野菊花挥发油，加纯化水至100.0ml，搅匀，即得。

【用途】 祛风宣肺，清热解毒，通窍止痛。用于鼻塞鼻渊，通气不畅，流涕黄浊，嗅觉不灵，头痛，眉棱骨痛。

（三）芳香水剂

1. 概述

（1）芳香水剂的概念：芳香水剂（aromatic waters）系指芳香挥发性药物（多半为挥发油）的

饱和或近饱和的水溶液。用乙醇和水混合溶剂制成的含大量挥发油的溶液，称为浓芳香水剂。

（2）芳香水剂的特点：①芳香水剂应澄明，必须具有与原有药物相同的气味，不得有异臭、沉淀和杂质；②芳香水剂浓度一般都很低，可作矫味、矫臭和作分散剂使用，有的也有祛痰止咳、平喘和解热镇痛等治疗作用；③芳香水剂多数易分解、变质甚至霉变，所以不宜大量配制和久贮。

2. 芳香水剂的制备　芳香水剂的制法根据原料不同而不同。纯挥发油和化学药物多用溶解法和稀释法，含挥发性成分的药材多用蒸馏法。也可制成浓芳香水剂，临用时加以稀释。

3. 处方举例

例 3-4：薄荷水

【处方】　薄荷油　0.2ml　　滑石粉　1.5g

纯化水　加至 100.0ml

【制法】　①称取滑石粉 1.5g 置于干燥研钵中，将薄荷油 0.2ml 加到滑石粉上，充分研匀；②量取纯化水 95.0ml，分次加到研钵中，先加少量，研匀后再逐渐加入其余部分的纯化水，每次都要研匀，最后留下少量纯化水；③将上述混合液移入 150ml 的有塞玻璃瓶中，用余下的纯化水将研钵中的滑石粉冲洗入玻璃瓶，加塞剧烈振摇 10min；④用润湿过的滤纸反复滤过，直至澄清，再从滤器上添加纯化水至 100.0ml，即得。

【用途】　芳香矫味药与祛风药，用于胃肠胀气。

【注解】　①该处方是用分散法配制的，滑石粉不宜过细，以免制出的溶液浑浊；②本品亦可用处方 A 制备：薄荷油 2.0ml，聚山梨酯 80 1.2g，纯化水加至 100.0ml；③本品还可用处方 B 制备：薄荷油 2.0ml，聚山梨酯 80 2.0g，90%乙醇 60.0ml，纯化水加至 100.0ml；④本品为薄荷油的饱和水溶液［约 0.05%（$ml \cdot ml^{-1}$）］，处方用量为溶解量的 4 倍，配制时不能完全溶解。

（四）醑剂

1. 概述

（1）醑剂的概念：醑剂（spirits）系指挥发性药物的浓乙醇溶液，可供内服或外用。凡用于制备芳香水剂的药物一般都可制成醑剂。

（2）醑剂的浓度：醑剂中的药物浓度一般为 5%～10%，乙醇浓度一般为 60%～90%。醑剂中的挥发油容易氧化、挥发，长期储存会变色等。醑剂应贮存于密闭容器中，但不宜长期储存。

（3）醑剂的制备：醑剂可用溶解法和蒸馏法制备。

2. 处方举例

例 3-5：复方薄荷脑醑

【处方】　薄荷脑　3.0g　　苯酚　5.0g

乙醇　63.0ml　　纯化水　加至 100.0ml

【制法】　①取薄荷脑、苯酚溶于乙醇中；②再缓缓加入纯化水，边加边搅拌使成 100.0ml，搅匀，即得。

【用途】　主用于小儿皮肤止痒。

（五）酊剂

1. 概述

（1）酊剂的概念：酊剂（tinctures）系指药物用规定浓度乙醇浸出或溶解而制成的澄清液体制剂，亦可用流浸膏稀释制成，可供内服或外用。

（2）酊剂的浓度：酊剂的浓度除另有规定外，含有毒剧药品（药材）的酊剂，每 100ml 相当于原

药物10g，即浓度为0.1g·ml^{-1}；其他酊剂每100ml相当于原药物20g，即浓度为0.2 g·ml^{-1}。

2. 酊剂的制备

（1）制备方法

1）溶解法或稀释法：取药材的粉末或流浸膏，加规定浓度乙醇适量，溶解或稀释，静置，必要时过滤，即得。

2）浸渍法：取适当粉碎的药材，置有盖容器中，加溶剂适量，密盖，搅拌或振摇，浸渍规定时间，倾取上清液，再加入溶剂适量，依法浸渍至有效成分充分浸出，合并浸出液，加溶剂至规定量后，静置24h，过滤，即得。

3）渗漉法：照《中国药典》（2010年版）一部（附录ⅠO）进行，用适量溶剂渗漉，至流出液达规定量后，静置，过滤，即得。

（2）注意事项：①乙醇浓度不同对药材中各成分的溶解性不同，制备酊剂时，应根据有效成分的溶解性选用适宜浓度的乙醇，以减少酊剂中杂质含量，酊剂中乙醇最低浓度为30%（ml·ml^{-1}）；②酊剂久贮会发生沉淀，可过滤除去，再测定乙醇含量、有效成分含量，并调整至规定标准，仍可使用。

3. 处方举例

例3-6： 碘酊

【处方】 碘 20.0g 碘化钾 15.0g
乙醇 50.0ml 纯化水 加至100.0ml

【制法】 ①取碘化钾，加纯化水20.0ml溶解后，加碘及乙醇，搅拌使溶解；②再加纯化水至全量100.0ml，即得。

【用途】 消毒防腐药，用于皮肤感染和消毒。

【注解】 ①碘极微溶解于水（1∶2950），溶解于乙醇（1∶13），碘的溶解度较小，加入碘化钾使形成可溶性络合物，起到助溶作用，能加速碘的溶解，且使碘稳定；②碘化钾在水中溶解度为1∶0.7，制备本品时先加入约一倍量纯化水使其溶解，随即加入碘和全量乙醇，可使碘溶解较快，如若开始加水过多，则不利于碘的溶解；③碘是氧化剂，本品在长期贮存过程中，受光线作用发生降解，生成乙醛、三碘乙醛、碘乙烷及乙酸等杂质；④为减少光线对本品的作用，应置棕色玻璃瓶内，在冷暗处密闭保存。包装不宜用橡胶、软木及金属瓶塞。

（六）甘油剂

1. 概述

（1）甘油剂的概念：甘油剂（glycerins）系指药物溶于甘油中制成的专供外用的溶液剂。甘油具有黏稠性、吸湿性，对皮肤、黏膜有滋润作用，能使药物滞留于患处而延长药物局部药效，缓和药物的刺激性。甘油剂用于口腔、耳鼻喉科疾病。甘油吸湿性较大，应密闭保存。

（2）甘油剂的制备：可用溶解法，如碘甘油；化学反应法，如硼酸甘油。

2. 处方举例

例3-7： 碘甘油

【处方】 碘 10.0g 碘化钾 10.0g
纯化水 10.0ml 甘油 加至100.0ml

【制法】 ①取碘化钾加纯化水溶解后，加碘，搅拌使溶解；②再加甘油至全量100.0ml，搅匀，即得。

【用途】 消毒防腐，用于口腔黏膜感染，牙龈炎、牙周炎、冠周炎及牙周炎的抗炎。

【注解】 ①甘油作为碘的溶剂可缓和碘对黏膜的刺激性，甘油易附着于皮肤或黏膜上，使药物滞留患处，而起延效作用；②本品不宜用水稀释，必要时用甘油稀释以免增加刺激性；③碘在甘油中溶解度约1%（$g\cdot g^{-1}$，16℃），加碘化钾可助溶，并可增加碘的稳定性；④配制时，宜控制水量，以免增加对黏膜的刺激性。

第6节 胶体溶液型液体制剂

一、概述

1. 概念 胶体溶液型液体制剂系指某些高分子化合物或难溶性固体药物以1～500nm大小的质点分散于适当分散介质中，形成的均相或非均相的液体制剂。如分散相以多分子聚集体（胶体颗粒）分散的疏液胶体溶液（如溶胶剂）是多相不均匀分散体系；以单分子分散的亲液胶体溶液（如高分子溶液剂）是单相均匀分散体系。

胶体溶液型液体制剂所用的分散介质大多为水，少数为非水溶剂如乙醇、乙醚、丙酮等。在该类制剂中，应用很广泛的分散相有天然多糖类（淀粉、树胶等）、合成或半合成的纤维素类衍生物（甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等）、蛋白质类（明胶、胃蛋白酶等）、蛋白银、右旋糖酐、聚乙烯吡咯烷酮、枸橼酸铁铵等。

2. 分类 胶体可按胶粒与分散介质之间的亲和力的不同分为亲液胶体型液体制剂和疏液胶体型液体制剂，当分散介质为水时称为亲水胶体（也叫亲水性高分子溶液剂，即胶浆剂）与疏水胶体（也叫溶胶剂）。

二、溶胶剂

（一）概述

1. 溶胶剂的概念 溶胶剂（sols）系指难溶性固体药物微细粒子分散在水中形成的非均相分散体系的液体制剂，又称疏水胶体。溶胶剂中分散的微细粒子（胶粒）大小在1～100nm之间。

2. 溶胶剂的特点 ①溶胶剂的胶粒是多分子聚集体，有极大的分散度，但水化作用很弱，它们之间存在着物理界面，属热力学不稳定体系；②将药物分散成溶胶分散状态，它们的药效会出现增大或异常。如硫的粉末不被肠道吸收，但胶体硫在肠道中极易吸收，以至产生极大毒性甚至导致死亡；③具有杀菌效果的胶体氯化银、碘化银、蛋白银等，同它们的银盐比较，没有特殊刺激性感觉；④目前溶胶剂很少使用，但它们的性质对药剂学却十分重要。

3. 溶胶剂的双电层构造

（1）电荷的来源：溶胶剂中固体微粒由于本身的解离或吸附溶液中某种离子而带有电荷，带电的微粒表面必然吸引带相反电荷的离子，称为反离子。大部分反离子紧密地分布在微粒的周围，并随微粒的运动而运动。

（2）双电层的形成：吸附的带电离子和反离子构成了吸附层，少部分反离子扩散到溶液中，形成扩散层。吸附层和扩散层分别是带相反电荷的带电层称为双电层，也称扩散双电层，双电层之间的电位差称为ζ-电位。在电场的作用下胶粒向与其自身电荷相反方向移动，胶粒在移动过程中电位差才表现出来，所以又称为动电电位。

（3）ζ-电位的高低：决定于反离子在吸附层和溶液中分布量的多少，吸附层中反离子愈多则溶液中的反离子愈少，ζ-电位就愈低。相反，进入吸附层的反离子愈少，ζ-电位就愈高。所以ζ-电

位的高低与溶液中电解质的浓度有密切关系。由于胶粒电荷之间排斥作用，可防止胶粒碰撞时发生聚结。ζ-电位愈高斥力愈大，溶胶也就愈稳定。ζ-电位降低至25mV以下时，溶胶聚集速度增大，溶胶产生聚结不稳定性。

（4）双电层的水化作用：由于双电层中的离子有水化作用，所以在胶粒周围形成弱的水化膜。胶粒电荷愈多，扩散层就愈厚，水化膜也愈厚。水化膜的存在使胶粒不易合并，增加溶胶的聚结稳定性。

4. 溶胶剂的性质

（1）光学性质：① 当强光线通过溶胶剂时从侧面可见到圆锥形光束称为丁铎尔效应，这是由于胶粒大小小于自然光波长引起光散射所产生的；② 溶胶剂的混浊程度用浊度表示，浊度愈大表明散射光愈强；③ 溶胶剂的颜色与光线的吸收和散射有密切关系，不同溶胶剂对不同的特定波长的吸收，使溶胶剂产生不同的颜色，如氯化金溶胶呈深红色，碘化银溶胶呈黄色，蛋白银溶胶呈棕色。

（2）电学性质：① 溶胶剂由于具有双电层结构而带电荷，可以带正电荷，也可以带负电荷；② 在电场的作用下胶粒或分散介质产生移动，在移动过程中产生电位差，这种现象称为界面动电现象；③ 溶剂的电泳现象就是界面动电现象所引起的，动电电位愈高，电泳速度就愈快。

（3）动力学性质：① 溶胶剂中的胶粒在分散介质中有不规则的运动，这种运动称为布朗运动；② 布朗运动是由于胶粒受溶剂水分子不规则地撞击产生的；③ 胶粒愈小，运动速度愈大。溶胶粒子的扩散速度、沉降速度及分散介质的黏度等都与溶胶的动力学性质有关；④ 由于胶粒粒子在1～100nm之间，不受重力作用的影响，又由于胶粒的布朗运动增加了其动力稳定性，故溶胶剂属于动力学稳定体系；⑤ 其胶粒的沉降速度慢，可在较长时间内不发生沉淀。

（4）热力学性质：① 溶胶剂分子中以疏水基团占优势，与水的亲和作用很弱，不能形成水合物，只能以多个分子聚集成微粒，与水有明显的界面，比表面积与界面自由能大，胶粒有趋于合并使界面自由能降低的倾向，以致在长期的贮存过程中有粒子呈聚结的所谓“陈化”现象，所以胶体溶液属于热力学不稳定体系；② 但由于胶粒表面电荷产生静电斥力，以及胶粒荷电所形成的水化膜，增加了溶胶剂的聚结稳定性；③ 为了增加溶胶剂的稳定性，使胶粒不至于聚集合并，常加入天然的或合成的亲水性高分子化合物，使其吸附在疏水胶粒的表面形成保护膜，使溶液具亲水性，称为胶体的保护作用，这种在疏水胶中加入的亲水胶称为保护胶体（protective colloids）；④ 加入保护胶体后，溶液具亲水胶体的性质，如蛋白银为疏水性的银溶胶，加入明胶溶液作保护胶后制成的液体，其稳定性与高分子溶液相似。

（二）溶胶剂的制备

1. 分散法 分散法就是把药物的粗大粒子分散达到溶胶粒子的分散范围。

（1）机械分散法：常采用胶体磨进行制备。药物、分散介质以及稳定剂从投入口处加入胶体磨中，经过旋转体与固定体之间的狭缝研磨后经排出口流出。旋转体与固定体之间的狭小缝隙可进行调节得到所需要粒子大小的溶胶剂。

（2）胶溶法：使新生的粗分散粒子重新分散的方法。如新生成的AgCl粗分散粒子加稳定剂（主要是Ag^+起作用），经再分散可制得AgCl溶胶剂。

（3）超声分散法：用20000Hz以上超声波所产生的能量使分散粒子分散成溶胶剂的方法。

2. 凝聚法

（1）物理凝聚法：改变分散介质的性质使溶解的药物凝聚成为溶胶。

（2）化学凝聚法：借助于氧化、还原、水解、复分解等化学反应制备溶胶的方法。

三、高分子溶液剂

（一）概述

1. 高分子溶液剂的概念 高分子溶液剂（polymer solutions）系指高分子化合物溶解于分散介质中形成的均相的液体制剂，又称为亲液胶体型液体制剂。高分子溶液剂以水为溶剂，则称为亲水性高分子溶液剂，或称胶浆剂。以非水溶剂制备的高分子溶液剂，称为非水性高分子溶液剂，高分子溶液剂属于热力学稳定体系。

2. 高分子溶液剂的性质

（1）电学性质：① 高分子水溶液中高分子化合物结构的某些基团因解离而带电，有的带正电，有的带负电；② 带正电荷的高分子水溶液有琼脂、血红蛋白、碱性染料（亚甲蓝、甲基紫）、明胶、血浆蛋白等；③ 带负电荷的有淀粉、阿拉伯胶、西黄蓍胶、鞣酸、树脂、磷脂、酸性染料（伊红、靛蓝）、海藻酸钠等。

一些高分子化合物所带电荷受溶液 pH 的影响。蛋白质分子中含有羧基和氨基，在水溶液中随 pH 不同可带正电或负电。

在碱性溶液中（pH 大于等电点）：



$$NH_2—CHR—COOH + OH^- \Longrightarrow NH_2—CHR—COO^- + H_2O$$

在酸性溶液中（pH 小于等电点）：



$$NH_2—CHR—COOH + H^+ \Longrightarrow NH_3^+—CHR—COOH$$

当溶液的 pH 大于等电点时，$—COO^-$ 多，蛋白质带负电荷；pH 值小于等电点时，$—NH_3^+$ 多，蛋白质带正电。在等电点时，高分子化合物不荷电，这时高分子溶液的许多性质发生变化，如黏度、渗透压、溶解度、电导等都变为最小值。高分子溶液的这种性质，在药剂学中有重要用途。高分子化合物在溶液中荷电，有电泳现象，用电泳法可测得高分子化合物所带电荷的种类。

（2）热力学性质：① 高分子溶液的稳定性主要是由高分子化合物水化作用和荷电两方面决定的；② 高分子化合物含有大量亲水基团，如—COOH、$—NH_2$、—OH 等，能与水形成牢固的水化膜，可阻止高分子化合物分子之间的相互凝聚，故在水中呈现亲水性并溶于水，以单分子状态分散在水中形成均相的热力学稳定的分散体系；③ 向溶液中加入少量的电解质，不会因为有反离子的作用而破坏水化膜，影响其稳定性；④ 但加入大量的电解质，由于电解质的强烈水化作用，结合了大量的水分而破坏了水化膜，使高分子化合物凝结而沉淀，这一过程称为盐析（salting out）；⑤ 引起盐析作用的主要是电解质的阴离子，不同电解质的阴离子盐析能力是不同的；⑥ 破坏水化膜的另一种方法就是加入大量的脱水剂，如乙醇、丙酮等，由于脱水剂与水之间的亲和性更大，破坏了水化膜，使高分子化合物凝结而沉淀出来。

（3）渗透压性质：亲水性高分子溶液与溶胶剂不同，有较高的渗透压，渗透压的大小与高分子溶液的浓度有关。

（4）凝胶性质：① 有些亲水胶体溶液，如明胶水溶液、琼脂水溶液等，当温度升高时是一种可流动的黏稠性溶液，在低温时能变成不流动的半固体状凝胶；② 这主要是由于呈链状分散的高分子化合物在温度降低时形成了网状结构，水分进入网状结构的内部，形成了不流动的半固体状物，称为凝胶，形成凝胶的过程称为胶凝；③ 当加热时，网状结构被破坏，水分又从网状结构中出来，胶体溶液恢复黏稠性且可流动，这种可因温度或浓度不同而转变为原溶液的凝胶称为可逆凝胶；④ 凝胶失去网状结构中的水分时，体积缩小，形成了干燥固体称为干胶。药剂学中的硬胶囊、微囊等，都是干胶的存在形式。

（5）触变性质：①有些亲水性胶体溶液，在一定温度下静置时，胶体溶液逐渐变成为凝胶，一经振摇又成为可流动的胶体溶液，胶体的这种可逆的变化性质称为触变性；②具有触变性的胶体称为触变胶（如植物油中加入硬脂酸铝形成的胶体溶液）；③利用触变胶作助悬剂也可制得比较稳定的混悬液。

（二）高分子溶液剂的制备

1. 制备方法 制备高分子溶液，多采用溶解法，包括有限溶胀和无限溶胀两个过程。

（1）有限溶胀：先将高分子化合物用水浸泡，由于高分子化合物分子大、扩散慢，只有水分子单方向渗入到高分子化合物分子间的空隙中，与高分子中的亲水基团发生水化作用而使体积膨胀，结果使高分子空隙间充满了水分子，这一过程称为有限溶胀。

（2）无限溶胀：由于高分子空隙间存在水分子，降低了高分子化合物分子之间的作用力（范德华力），溶胀过程继续进行，最后高分子化合物完全分散在水中而形成高分子溶液，这一过程称为无限溶胀。

2. 常用高分子溶液剂的制备 不同的亲水胶体其无限溶胀的速度和难易有所不同，大多数需要搅拌或加热才能完成。

（1）明胶溶液的制备：①先将明胶碎成小块，放于水中浸泡30～40min，使其吸水膨胀，这是有限溶胀过程；②然后加热并搅拌使其形成明胶溶液，这是无限溶胀过程。

（2）琼脂、阿拉伯胶、西黄蓍胶、羧甲基纤维素钠等溶液的制备：可先将其撒在冷水中，使之吸水膨胀，然后加热使之完全胶溶。

（3）淀粉溶液的制备：淀粉遇水能立即膨胀，但无限溶胀过程必须加热至72℃以上才能糊化（或胶化），制成淀粉浆。

（4）胃蛋白酶、汞红溴、蛋白银等溶液的制备：这些高分子化合物的有限溶胀和无限溶胀过程都很快，只需将其撒于水面，待其自然溶胀后再搅拌即可形成溶液，但如果将它们撒于水面后立即搅拌则形成团块，这时在团块周围形成了水化层，使溶胀过程变得相当缓慢，给制备过程带来困难。

（三）处方举例

例3-8：甲紫溶液（紫药水）

【处方】 甲紫 1.0g 乙醇 10.0ml
纯化水 加至100.0ml

【制法】 ①取甲紫1.0g置于小量杯中，加入乙醇10.0ml搅拌溶解；②取纯化水60.0ml，缓缓加入甲紫的乙醇溶液，边加边搅拌；③用余下的纯化水分次冲洗小量杯，洗液并入甲紫液中，添加纯化水至全量100.0ml，即得。

【用途】 外用消毒防腐。用于防治皮肤、黏膜化脓性感染及治疗口腔、阴道真菌感染。

【注解】 ①甲紫在水中溶解度为1∶(30～40)，在乙醇中为1∶10；②本品为胶体溶液，配制时搅拌不宜剧烈；③本品用比色法测定含量，含甲紫应为0.95%～1.05%（$g \cdot ml^{-1}$）。

例3-9：羧甲基纤维素钠胶浆剂

【处方】 羧甲基纤维素钠 0.5g 糖精钠 0.05g
明胶 0.5g 纯化水 加至100.0ml

【制法】 ①取羧甲基纤维素钠及糖精钠分次加入40.0ml热纯化水中，轻轻搅拌使溶；②另取明胶颗粒加冷纯化水40.0ml，浸泡30min后，水浴加热使其溶解；③两液合并，趁热过滤，加热纯化水至全量100.0ml，搅匀，即得。

【注解】 ①羧甲基纤维素钠也可在冷水中有限溶胀，然后加热使之完全溶解；②本品在 pH 值 3～11.5 之间均稳定，氯化钠等盐类可降低其黏度；③本品用于助悬剂、矫味剂，外用时则不加糖精钠。

例 3-10： 甲酚皂溶液（来苏儿）

【处方】

甲酚	50.0ml	大豆油	17.3g
氢氧化钠	2.7g	纯化水	加至 100.0ml

【制法】 ①取氢氧化钠 2.7g 加纯化水 10ml 溶解；②取大豆油 17.3g 于蒸发皿中，在水浴上加热，加入氢氧化钠溶液，边加边沿同一方向搅拌，使之皂化（必要时可加入乙醇约 5ml，促进皂化反应速度）至取出液体 1 滴加纯化水 9 滴，无油滴析出，即为已完全皂化；③加入甲酚，搅匀，放冷，再添加纯化水至 100.0ml，混匀，即得。

【用途】 消毒防腐。用于手、器械和排泄物的消毒。

【注解】 ①本品还可直接用软皂配制，其处方：甲酚 50.0ml，软皂 50.0g，纯化水加至 100.0ml；②甲酚又称煤酚，其在水中溶解度小（1∶50），利用肥皂增溶作用，制成 50%甲酚皂溶液，俗称“来苏儿”；③皂化程度是否完全与成品质量有密切关系，加入少量乙醇（约为制品全量的 5.5%）可加速反应，待反应完全后再加热除醇；甲酚、肥皂、水 3 组分形成的溶液是一种复杂的体系，具有胶体溶液的特性，按该比例配制的成品为澄清溶液，且用水稀释时亦不呈现浑浊状态。

第 7 节　乳浊液型液体制剂

一、概述

（一）概述

1. 乳剂的概念　乳浊液型液体制剂简称乳剂（emulsions），系指互不相溶的两相液体混合，其中一相液体以液滴状态分散于另一相液体中形成的非均相的液体制剂。其中形成液滴的液体称为分散相、内相或非连续相，另一相液体则称为分散介质、外相或连续相。

2. 乳剂的组成　乳剂中一相为水或水性溶液称为水相，用 W 表示；另一与水不相混溶的相称为油相，用 O 表示。乳剂由水相（W）、油相（O）和乳化剂组成，三者缺一不可。根据乳化剂的种类、性质及相比形成水包油（O/W）型或油包水（W/O）型，也可制备复乳，如 W/O/W 型或 O/W/O 型（图 3-20）。

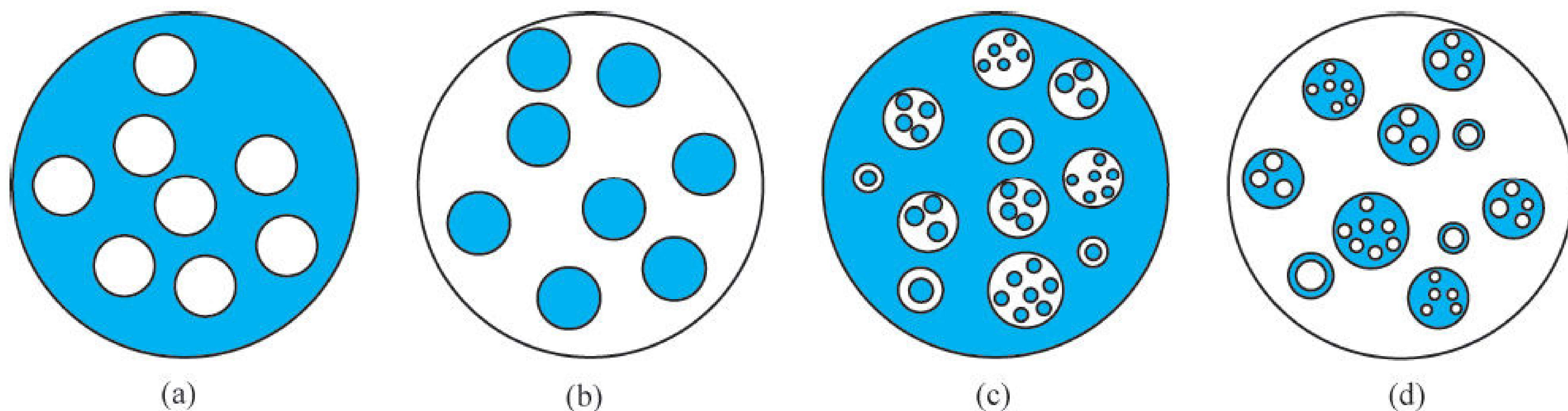


图 3-20　乳剂的类型

(a) O/W 型乳剂；(b) W/O 型乳剂；(c) W/O/W 型乳剂；(d) O/W/O 型乳剂

3. 乳剂的特点　①乳剂中的液滴的分散度很大，药物吸收和药效的发挥很快，有利于提高生物利用度；②油性药物制成乳剂能保证剂量准确，而且使用方便；③水包油型乳剂可掩盖药物的不良臭味，并可加入矫味剂；④外用乳剂能改善对皮肤、黏膜的渗透性，减少刺激性；⑤静脉注射乳剂注射后分布较快、药效高、有靶向性；⑥静脉营养乳剂，是高能营养输液的重要组成部分。

乳剂可以口服、外用、肌内和静脉注射，药剂学中液体制剂、注射剂、栓剂、软膏剂、气雾剂等都有乳剂型制剂存在，所以乳剂在理论上和制备方法上对药剂学中其他剂型都有指导意义。

4. 乳剂的鉴别　乳剂类型的鉴别见表 3-10。

表 3-10　鉴别乳剂类型的方法

项　目	O/W 型乳剂	W/O 型乳剂
外观	通常为乳白色	接近油的颜色
稀释	可用水稀释	可用油稀释
导电性	导电	几乎不导电
油性染料	油相被染色（内相）	油相被染色（外相）
水性染料	水相被染色（外相）	水相被染色（内相）

5. 乳剂的种类　根据乳滴的大小，将乳剂分为普通乳（emulsions）、亚微乳（submicroemulsions）和纳米乳（nanoemulsions），其中亚微乳及纳米乳通常又合称为微乳（microemulsions）。

（1）普通乳：普通乳液滴大小一般在 1～100μm 之间，这时乳剂形成乳白色不透明的液体。普通乳剂中的液滴具有很大的分散度，其总界面积大，界面自由能很高，属热力学不稳定的分散体系。

（2）微乳：当乳滴粒子小于 0.1μm 时，乳剂粒子小于可见光波长的 1/4，乳剂处于胶体分散范围，这时光线通过乳剂时不产生折射而是透过乳剂，肉眼可见乳剂为透明液体，这种乳剂也称为纳米乳，粒径一般在 0.01～0.10μm 范围，详见第 16 章靶向制剂。粒径控制在 0.25～0.4μm 范围时，可作静脉注射用乳剂。

6. 乳剂的吸收　①口服乳剂生物利用度较高，如果乳剂的黏度不是限制吸收的主要因素，则乳剂吸收较混悬剂快，如果油相可以被消化吸收，则乳剂的吸收速度又可进一步增大；②乳剂中的油脂可促进胆汁的分泌，油脂性药物可通过淋巴系统转运，这些作用都有助于药物的吸收；③O/W 型乳剂中的油相有很大的表面积，能提高油相中药物在胃肠道中的分配速度，有利于药物的溶解吸收；④如溶于油的药物制成乳剂，分配到水相中的药物量是影响 O/W 型乳剂吸收的主要因素。

另外，乳剂中含有的乳化剂，可以改变胃肠道黏膜的性能，亦可促进药物的吸收。

（二）乳剂的形成条件

乳剂是由水相、油相和乳化剂组成的液体制剂，但要制成符合要求的稳定的乳剂，首先必须提供足够的能量使分散相能够分散成微小的乳滴，其次是提供使乳剂稳定的必要条件。

1. 降低界面张力

（1）原因：①当水相与油相混合时，用力搅拌即可形成液滴大小不同的乳剂，但很快会合并分层；②这是因为形成乳剂的两种液体之间存在界面张力，两相间的界面张力愈大，界面自由能也愈大，形成乳剂的能力就愈小；③两相液体形成乳剂的过程，也是两相液体间新界面形成的过程，乳滴愈细新增加的界面就愈大；④如边长为 1cm 的立方体总表面积为 $6cm^2$，若保持总体积不

变边长变为 1μm 时，则总表面积变为 60 000cm²，表面积增加 1 万倍；⑤ 乳剂的分散度越大，新界面增加就越多，而乳剂粒子的界面自由能也就越大；⑥ 这时乳剂就有很大地降低界面自由能的趋势，促使乳滴变大甚至分层，所以乳剂属于热力学不稳定分散体系。

（2）降低界面张力的方法：为保持乳剂的分散状态和稳定性，必须降低界面张力，一是乳剂粒子自身形成球体，因为体积相同时以球体表面积最小；其次在保持乳剂分散度不变的前提下，为最大限度地降低界面张力和界面自由能，使乳剂保持一定的分散状态，就必须加入乳化剂。

2. 形成牢固的乳化膜

（1）乳化膜的概念：乳化剂被吸附于乳滴的表面上，在降低油、水间的界面张力和界面自由能的同时，也使乳化剂在乳滴周围有规律的定向排列成膜，称为乳化膜（emulsifying layer）。

（2）乳化膜的类型：乳化膜有 4 种类型（图 3-21 所示）。

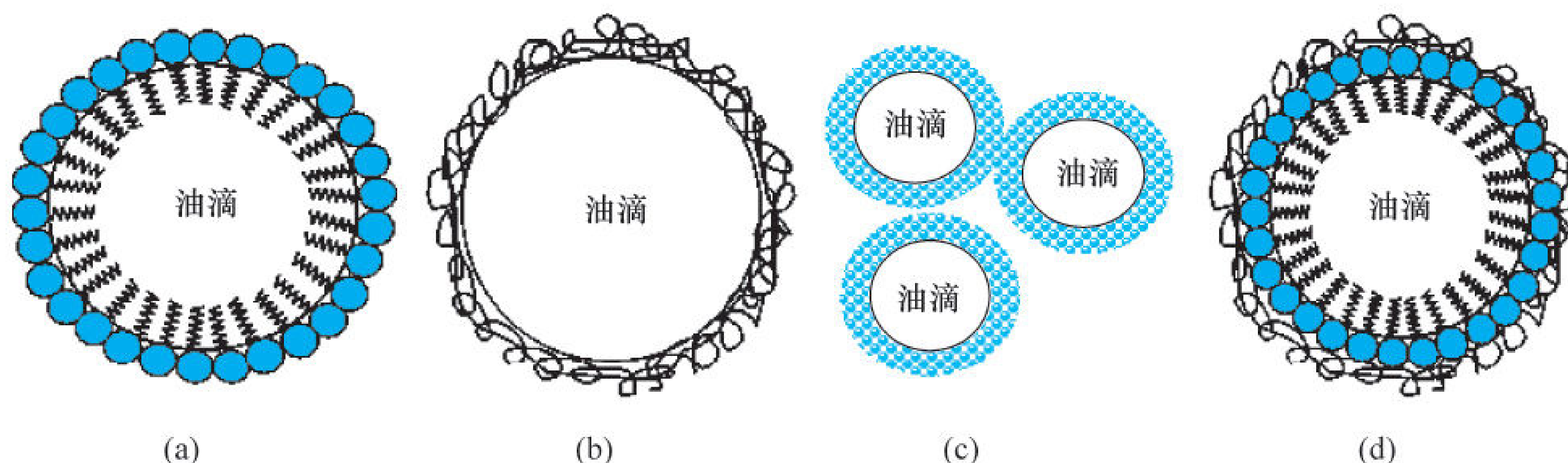


图 3-21　不同类型的乳化膜

（a）单分子乳化膜；（b）多分子乳化膜；（c）固体微粒乳化膜；（d）复合凝聚膜

1）单分子乳化膜：① 表面活性剂类乳化剂被吸附于乳滴表面，有规律地定向排列成单分子乳化剂层，称为单分子乳化膜，增加了乳剂的稳定性；② 若乳化剂是离子型表面活性剂，那么形成的单分子乳化膜是离子化的，乳化膜本身带有电荷，由于电荷互相排斥，阻止乳滴的合并，使乳剂更加稳定。

2）多分子乳化膜：① 亲水性高分子化合物类乳化剂，在乳剂形成时被吸附于乳滴的表面，形成多分子乳化剂层，称为多分子乳化膜；② 强亲水性多分子乳化膜不仅阻止乳滴的合并，也增加分散介质的黏度，使乳剂更稳定，如阿拉伯胶作乳化剂就能形成多分子乳化膜。

3）固体微粒乳化膜：① 作为乳化剂使用的固体微粒对水相和油相有不同的亲合力，因而对油、水两相表面张力有不同程度的降低；② 在乳化过程中固体微粒被吸附于乳滴表面，在乳滴表面上排列成固体微粒膜，起阻止乳滴合并的作用，增加乳剂的稳定性，这样的固体微粒层称为固体微粒乳化膜，如硅皂土、氢氧化镁等都可作为固体微粒乳化剂使用。

4）复合凝聚膜：由两种或两种类型以上的不同乳化剂组成的乳化膜，更牢固，制成的乳剂也更稳定，如胆固醇与十二烷基硫酸钠、阿拉伯胶与硬脂酸钠等。

（3）乳化膜的作用：乳化剂在乳滴表面上排列越整齐，乳化膜就越牢固，乳剂也就越稳定。乳化剂的重要作用之一是降低油、水之间的界面张力，与此同时可阻止乳滴的合并。

3. 形成电屏障

（1）电荷的来源：乳剂分散相所带电荷的来源有电离、吸附和小液滴与介质间的摩擦，其主要来源是小液滴表面吸附了可以电离的乳化剂离子。

1）使用离子型表面活性剂：用作乳化剂时，乳化剂定向排列在分散相液滴周围，其亲水基团

（极性基团）指向水；疏水基团（非极性基团）指向油。① 若是 O/W 型乳剂，则亲水基团朝外，可因表面游离基团或表面极性基团吸附溶液中的离子，使分散相小液滴成双电层结构，并具静电斥力，起到电屏障的稳定作用；② 若是 W/O 型乳剂的疏水基团朝外，则是分散相小液滴与分散介质摩擦产生电荷。

2）使用非离子型表面活性剂：用作乳化剂时，则是分散相小液滴与分散介质摩擦产生电荷。一般介电常数高者带正电，如水的介电常数 80，高于油相，故$^{-}$O/W^{+}小液滴带负电，而$^{+}$W/O^{-}小液滴带正电。

（2）电荷的作用：分散相小液滴上的电荷互相排斥或形成双电层结构，有利于乳剂的稳定。

4. 确定形成乳剂的类型　常用的乳剂类型有 O/W 型和 W/O 型，复合乳剂有 W/O/W 型或 O/W/O 型。制备乳剂前需确定要制备乳剂的类型。

（1）决定乳剂类型的因素：有很多，最主要是乳化剂的性质（乳化剂的 *HLB* 值）和油水两相比例，其次是形成乳化膜的牢固性、相容积比、温度、制备方法等。

（2）乳化剂的亲油、亲水性：是决定乳剂类型的主要因素。乳化剂分子中含有亲水基和亲油基，形成乳剂时，亲水基伸向水相，亲油基伸向油相。

1）亲水基大于亲油基：乳化剂伸向水相的部分较大，使水的表面张力降低很大，可形成 O/W 型乳剂。天然的或合成的亲水性高分子乳化剂，亲水基特别大，而亲油基表现得很弱，降低水相的表面张力大而形成 O/W 型乳剂。

2）亲油基大于亲水基：乳化剂伸向油相的部分较大，使油的表面张力降低很大，则形成 W/O 型乳剂。

固体微粒类乳化剂，若亲水性大则被水相湿润，降低水的表面张力大，形成 O/W 型乳剂。若亲油性大则被油润湿，降低油的表面张力大，形成 W/O 型乳剂。

5. 适当的相比

（1）原因：油、水两相的容积比简称为相比（phase volume ratio）。从几何学的角度看，具有相同粒径的球体，最紧密填充时，球体所占最大体积为 74%，如果球体之间再填充不同粒径的小球体，球体所占总体积可达 90%。但实际上制备乳剂时，分散相浓度低于 25%时，由于分散相运动阻力小、分散空间大，乳剂很快分层；而分散相的浓度超过 50%时，乳滴之间的距离很近，乳滴易发生碰撞而合并或引起转相，反而使乳剂不稳定。

（2）分散相浓度：在制备乳剂时应考虑油、水两相的相比，分散相浓度一般在 25%～50%，以利于乳剂的形成和稳定。

（三）乳剂的不稳定性

乳剂属热力学和动力学均不稳定的非均相的分散体系，乳剂常发生变化，主要有分层、絮凝、转相、合并、破裂和酸败。

1. 分层

（1）概念：乳剂的分层系指乳剂放置后出现分散相粒子上浮或下沉的现象，又称乳析（图 3-22）。

（2）原因：分层的主要原因是由于分散相和分散介质之间的密度差造成的。O/W 型乳剂一般出现分散相液滴上浮；而 W/O 型乳剂的分散相液滴一般则下沉。乳剂分层也与分散相和分散介质的相比有关，通常分层速度与相比成反比，分散相浓度低于 25%乳剂很快分层，达 50%时就能明显减小分层速度。

（3）特点：① 乳滴上浮或下沉的速度符合 Stokes 公式，乳滴的粒径愈小，上浮或下沉的速度就愈慢；② 减小分散相和分散介质之间的密度差，增加分散介质的黏度，都可以减小乳剂分层的

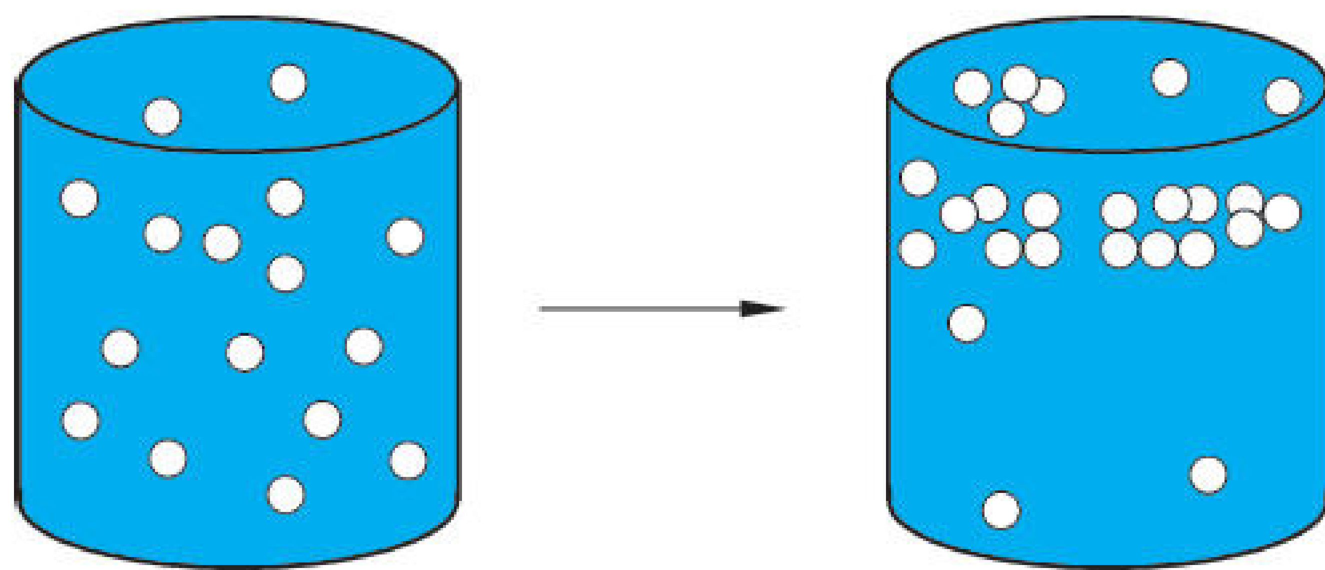


图 3-22 乳剂的分层

速度；③ 分层的乳剂经振摇后仍能恢复成均匀的乳剂。

2. 絮凝

（1）概念：乳剂中分散相的乳滴发生可逆的聚集现象称为絮凝。但由于乳滴荷电以及乳化膜的存在，阻止了絮凝时乳滴的合并。

（2）原因：发生絮凝的条件是乳滴的电荷减少时，使 ζ-电位降低，乳滴产生聚集而絮凝。絮凝状态仍保持乳滴及其乳化膜的完整性（图 3-23）。乳剂中的电解质和离子型乳化剂的存在是产生絮凝的主要原因，同时絮凝与乳剂的黏度、相比以及流变性有密切关系。

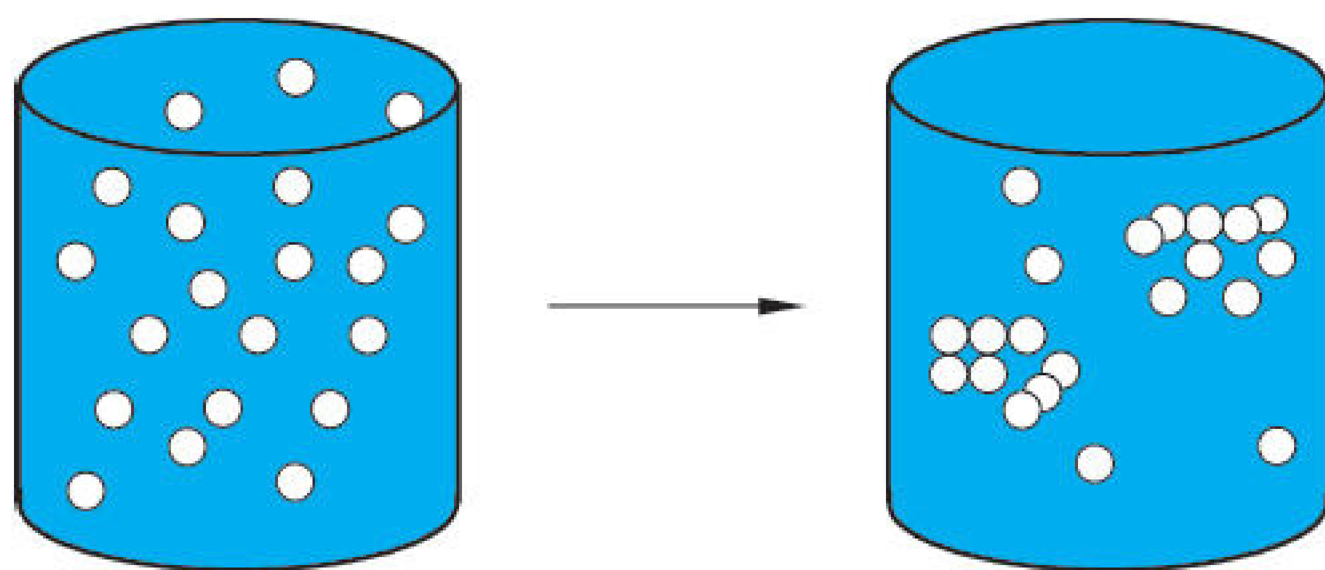


图 3-23 乳剂的絮凝

（3）特点：① 由于乳剂的絮凝作用，限制了乳滴的移动并产生网状结构，可使乳剂处于高黏度状态，有利于乳剂稳定；② 絮凝状态与乳滴的合并是不同的，但絮凝状态进一步变化也会引起乳滴的合并。

3. 转相

（1）概念：由于某些条件的变化而改变乳剂的类型称为转相，由 O/W 型转变为 W/O 型（图 3-24）或由 W/O 型转变为 O/W 型。

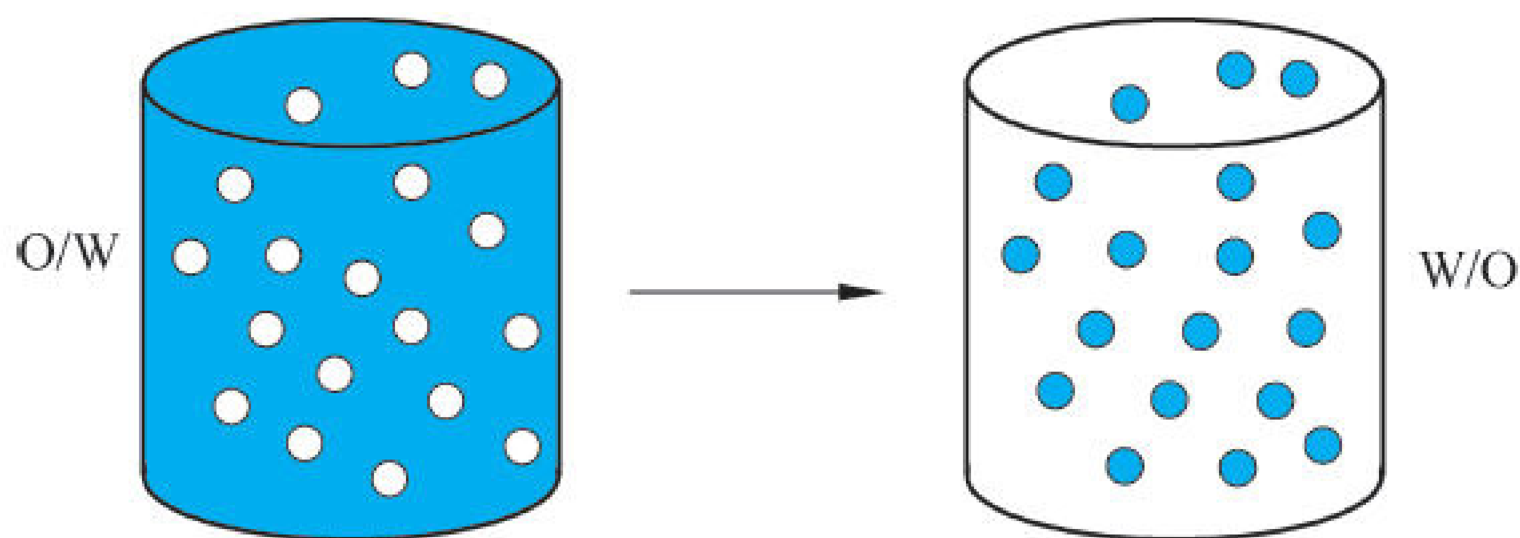


图 3-24 乳剂的转相

（2）原因：转相主要是由于乳化剂的性质改变而引起的，如硬脂酸钠是 O/W 型乳化剂，遇氯化钙后生成硬脂酸钙，变为 W/O 型乳化剂，乳剂则由 O/W 型变为 W/O 型。向乳剂中加入相反类型的乳化剂也可使乳剂转相，特别是两种乳化剂的量接近相等时，更容易转相。

（3）特点：转相时两种乳化剂的量比称为转相临界点，在转相临界点上乳剂不属于任何类型，

处于不稳定状态，可随时向某种类型的乳剂转变。

4. 合并与破裂

（1）概念：乳剂中的乳滴周围有乳化膜存在，但当乳化膜破裂后导致乳滴变大，称为合并。合并进一步发展使乳剂分为油、水两相，称为破裂（图 3-25）。

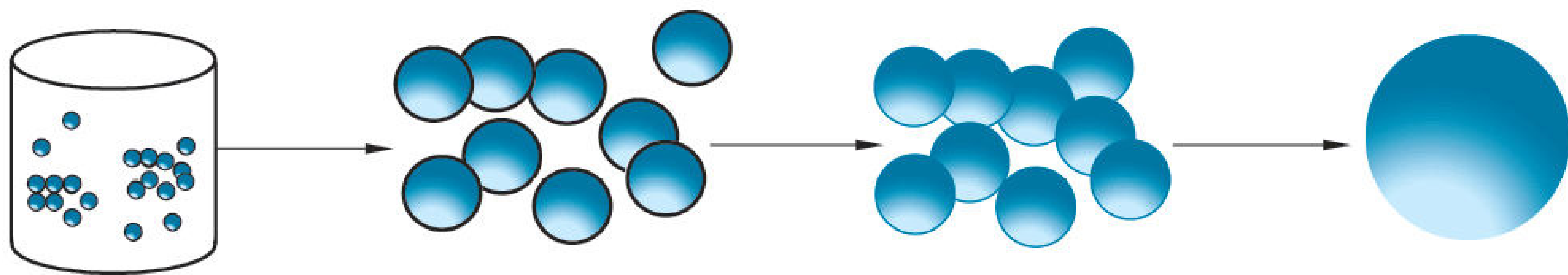


图 3-25　乳剂的合并和破裂

（2）原因：乳剂的稳定性与乳滴的大小有密切关系，乳滴愈小乳剂就愈稳定。乳剂中乳滴大小是不均一的，小乳滴通常填充于大乳滴之间，使乳滴的聚集性增加，容易引起乳滴的合并，所以为了保证乳剂的稳定性，制备乳剂时尽可能地保持乳滴大小的均一性。此外分散介质的黏度增加，可使乳滴合并速度降低。影响乳剂稳定性的各因素中，最重要的是形成乳化膜的乳化剂的理化性质，单一或混合使用的乳化剂形成的乳化膜愈牢固，就愈能防止乳滴的合并和破裂。

（3）特点：合并和破裂是不可逆的，一旦开始就不能恢复到原来均匀的状态。

5. 酸败　乳剂受外界因素及微生物的影响，使油相或乳化剂等发生变化而引起变质的现象称为酸败，所以乳剂中通常须加入抗氧剂和防腐剂，防止氧化或酸败。

二、乳剂的组成

乳剂中除了油相和水相外，必不可少的组成材料就是乳化剂。同时由于乳剂中含有的大量水分、油、脂和蜡等原料，是许多微生物的理想培养基，以及药物不稳定等因素，在乳剂中还需根据需要添加防腐剂、抗氧剂等附加剂。

（一）乳化剂

1. 乳化剂的概念　在乳剂中能使一相液体以细小液滴的形式分散在另一相不相混溶液体中形成乳浊液的附加剂，称为乳化剂（emulsifiers）。乳化剂是乳剂的重要组成部分，在乳剂形成、增加稳定性以及药效发挥等方面起重要作用。

2. 优良乳化剂条件　①应有较强的乳化能力，并能在乳滴周围形成牢固的乳化膜；②应有一定的生理适应能力，不应对机体产生近期的和远期的毒副作用，也不应该有局部的刺激性；③受各种因素的影响小；④稳定性好。

3. 加入乳化剂的意义　①乳化剂被吸附于乳滴的界面，使乳滴在形成过程中有效地降低界面张力或界面自由能，有利于形成和扩大新的界面，使乳剂保持一定的分散度和稳定性；②同时在乳剂制备过程不必消耗更大的能量，以至于用简单的振摇或搅拌的方法，就能制成稳定的乳剂。

所以选择适宜的乳化剂，是制备符合要求的乳剂的必要条件。

4. 乳化剂的类型

（1）表面活性剂类乳化剂

1）作用：这类乳化剂分子中有较强的亲水基或亲油基，乳化能力强，性质比较稳定，容易在乳滴周围形成单分子乳化膜，混合使用效果更高。详细内容可参见本章第 2 节。

2）种类

A. O/W 型乳化剂：常用的表面活性剂类 O/W 型乳化剂见图 3-26。

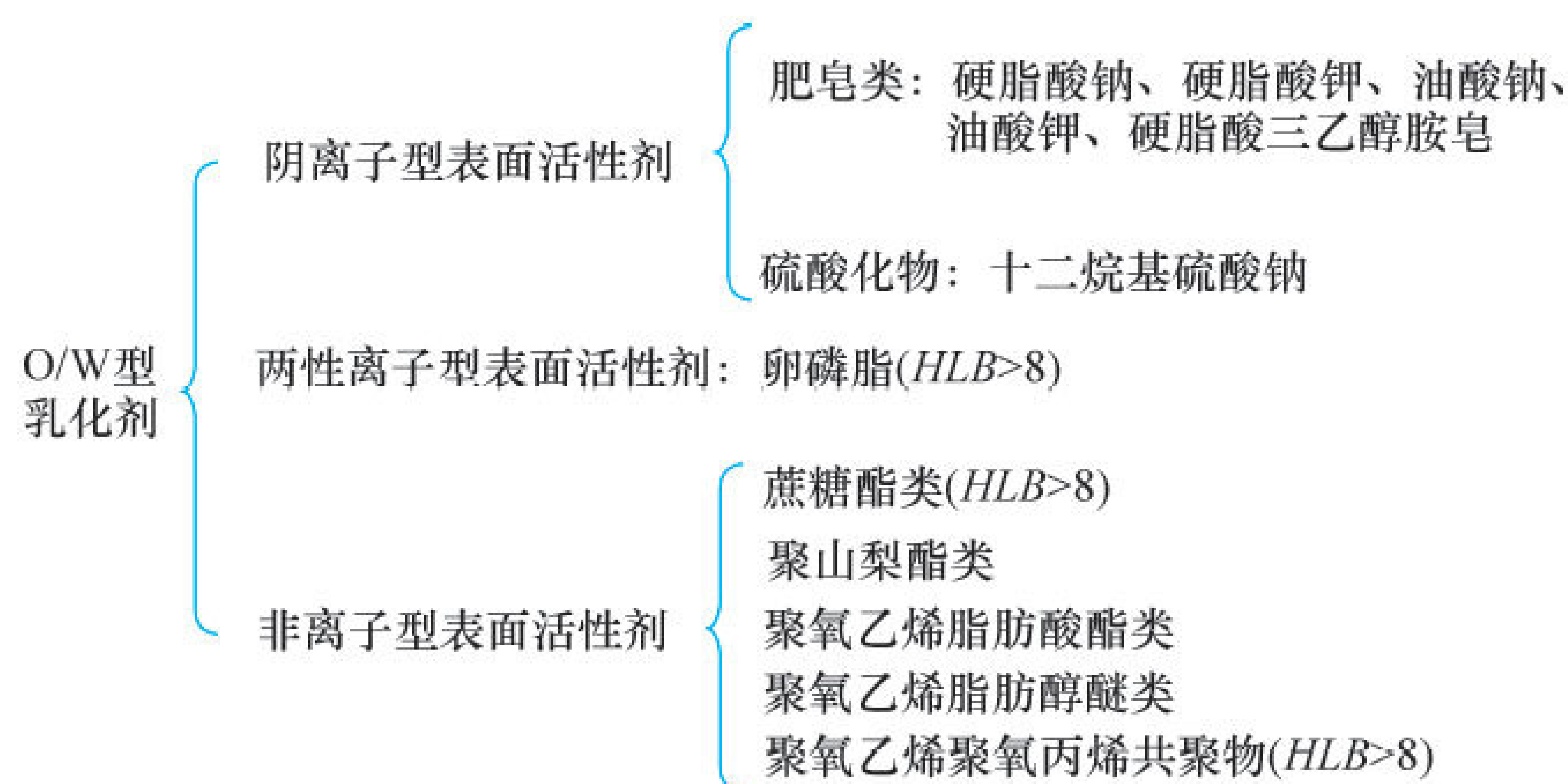


图 3-26 O/W 型乳化剂的组成图

B. W/O 型乳化剂：常用的表面活性剂类 W/O 型乳化剂见图 3-27。

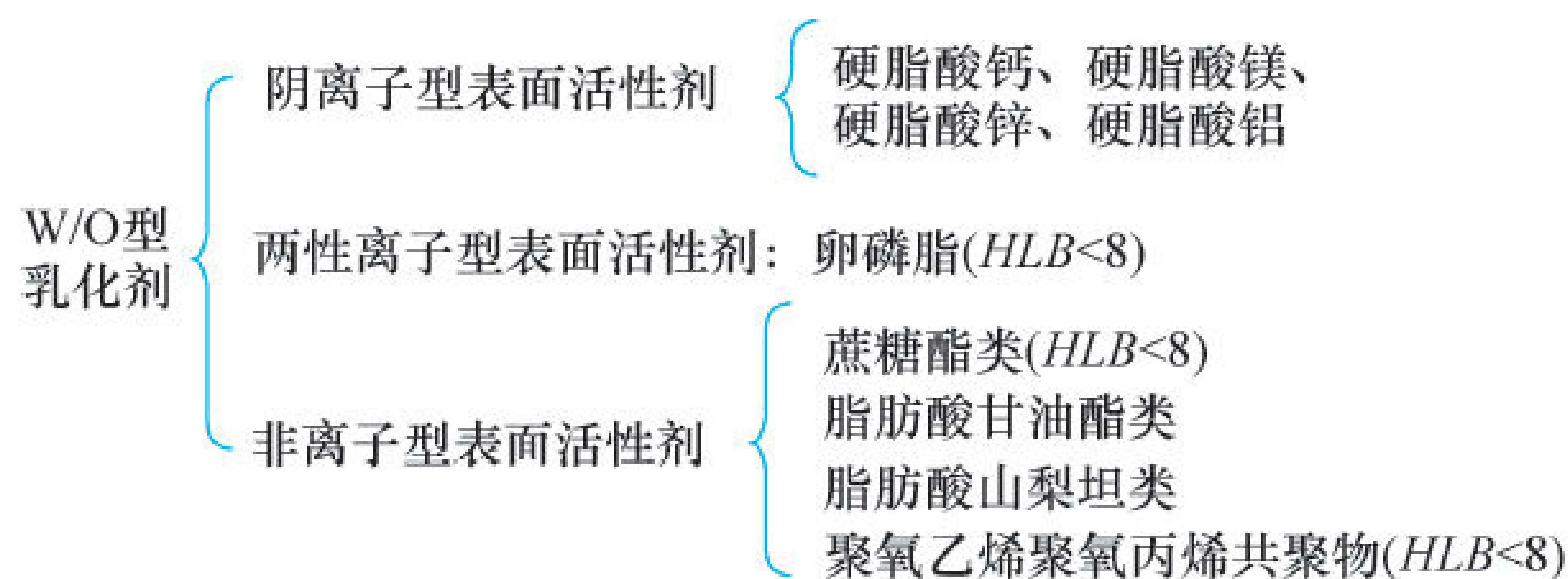


图 3-27 W/O 型乳化剂的组成图

(2) 天然乳化剂

1) 作用：天然乳化剂由于亲水性较强，能形成 O/W 型乳剂，多数有较大的黏度，能增加乳剂的稳定性，使用这类乳化剂需加入防腐剂。

2) 种类：常用的天然乳化剂见图 3-28。

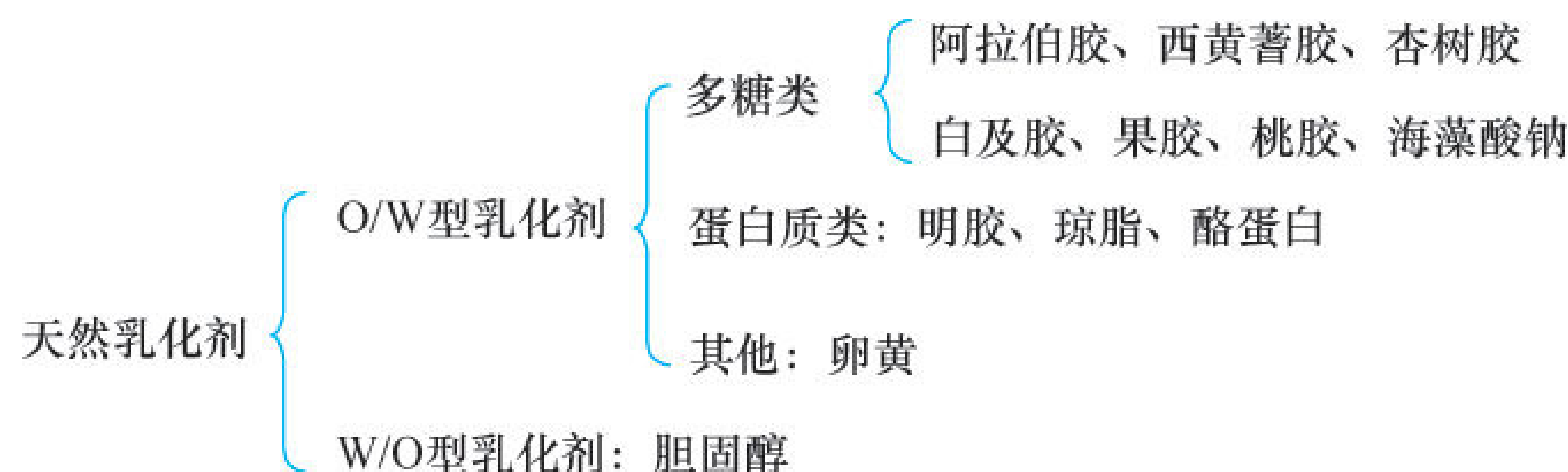


图 3-28 天然乳化剂的组成图

A. 阿拉伯胶（acacia）：① 是阿拉伯酸的钠、钙、镁盐的混合物，可形成 O/W 型乳剂，适用于制备植物油、挥发油的乳剂，可供内服用；② 阿拉伯胶使用浓度为 10%～15%，在 pH 值 4～10 范围内乳剂稳定；③ 阿拉伯胶内含有氧化酶，使用前应在 80℃ 加热加以破坏；④ 阿拉伯胶乳化能力强，但黏度较小，常与西黄蓍胶、果胶或琼脂等混合使用。

B. 西黄蓍胶（tragacanth）：① 可形成 O/W 型乳剂，其水溶液具有较高的黏度，pH 值 5 时溶液黏度最大，0.1%溶液为稀胶浆，0.2%～2%溶液呈凝胶状；② 西黄蓍胶乳化能力较差，一般与阿拉伯胶合并使用。

C. 杏树胶（almond balata）：① 为杏树分泌的胶汁凝结而成的棕色块状物，用量为 2%～4%；② 乳化能力和黏度均超过阿拉伯胶，可作为阿拉伯胶的代用品。

D. 明胶（gelatin）：① 为 O/W 型乳化剂，用量为油量的 1%～2%，易受溶液的 pH 及电解质的影响产生凝聚作用；② 使用时须加防腐剂，常与阿拉伯胶合并使用。

E. 卵黄（egg yolk）：① 含有 7%的卵磷脂，为强 O/W 型乳化剂，可供内服；② 1 个卵黄磷脂相当于 10g 阿拉伯胶的乳化能力，可乳化脂肪油 80～100g、挥发油 40～50g；③ 受烯酸、盐类以及糖浆等影响较少，但应加防腐剂。

F. 胆固醇（cholesterol）：① 为高级动物的主要甾醇，存在于动物体的脑、脊髓等组织及羊毛或植物油脂中；② 为白色、类白色固体，不溶于水，但可溶于胆酸盐溶液中，微溶于乙醇，易溶于乙醚、石油醚或油脂中，熔点为 147～156℃；③ 胆固醇是一种优良的 W/O 型乳化剂，与其他酯类合用时，乳化能力增强。

（3）固体微粒类乳化剂

1）作用：一些溶解度小、颗粒细微的固体粉末，乳化时可被吸附于油水界面，形成乳剂。形成乳剂的类型，是由接触角 θ 决定的，一般 $\theta<90°$ 易被水润湿，形成 O/W 型乳剂，$\theta>90°$ 易被油润湿，形成 W/O 型乳剂。

2）种类：常用的固体微粒类乳化剂见图 3-29。

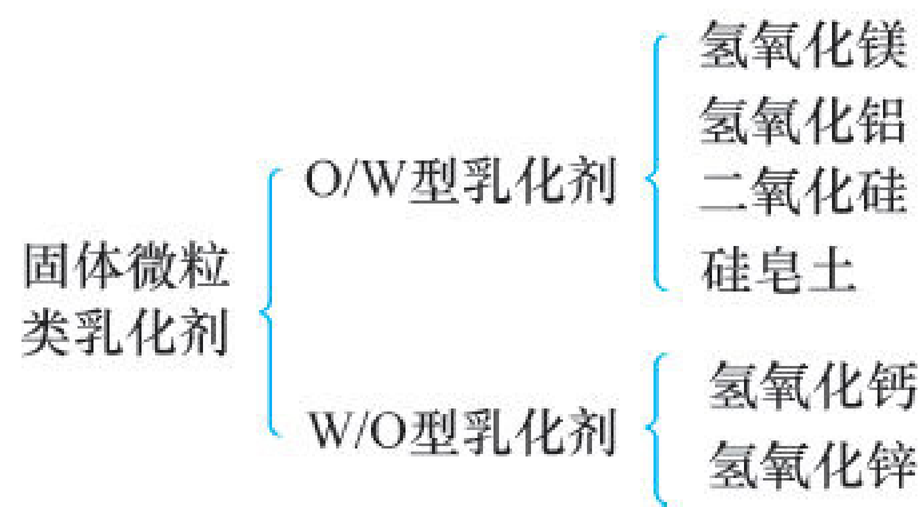


图 3-29　固体微粒类乳化剂的组成图

（4）辅助乳化剂：主要是指与乳化剂合并使用能增加乳剂稳定性的附加剂。

1）作用：辅助乳化剂乳化能力一般很弱或无乳化能力，但能提高乳剂的黏度，并能增强乳化膜的强度，防止乳滴合并。

2）种类：多为黏性较大的高分子化合物，常用的辅助乳化剂见图 3-30。

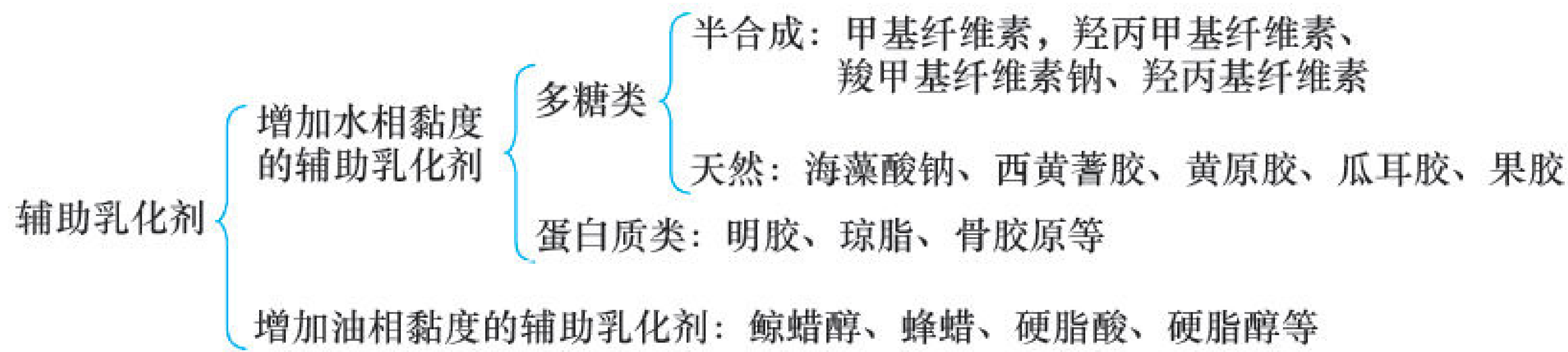


图 3-30　辅助乳化剂的组成图

5. 乳化剂的选择依据　乳化剂的选择应根据乳剂的使用目的、药物的性质、处方的组成、欲制备乳剂的类型、乳化方法等综合考虑，适当选择。

（1）根据乳剂的类型选择：在乳剂处方设计时对制备乳剂类型已经确定，根据确定的乳剂类型选择所需的乳化剂。O/W 型乳剂应选择 O/W 型乳化剂，W/O 型乳剂应选择 W/O 型乳化剂。乳化剂的 *HLB* 值为这种选择提供了重要的依据。

（2）根据乳剂给药途径选择：口服乳剂应选择无毒的天然乳化剂或某些亲水性高分子乳化剂等。外用乳剂应选择局部无刺激性乳化剂，长期使用无毒性。注射用乳剂应选择卵磷脂、泊洛沙姆等乳化剂。

（3）根据乳化剂性能选择：乳化剂的种类很多，其性能各不相同，应选择乳化性能强、性质稳定、受外界因素如酸、碱、盐、pH 等影响小、无毒无刺激性的乳化剂。

（4）根据乳化油相所需 *HLB* 值选择使用混合乳化剂

1）意义

A. 改变 *HLB* 值：乳化剂混合使用有许多特点，可改变 *HLB* 值，以改变乳化剂的亲水亲油性，使其有更大的适应性，如卵磷脂与胆固醇混合比例为 10∶1时，可形成 O/W 型乳剂，比例为 6∶1 时则形成 W/O 型乳剂。

B. 增加乳化膜的牢固性：如油酸钠为 O/W 型乳化剂，与单硬脂酸甘油酯、胆固醇等 W/O 乳化剂混合使用，可形成络合物，成为复合凝聚膜，增强乳化膜的牢固性，并增加乳剂的黏度，增加乳剂稳定性。

2）原则：非离子型乳化剂可以混合使用，也可与离子型乳化剂混合使用，但阴离子型乳化剂和阳离子型乳化剂不能混合使用。乳化剂混合使用，必须符合油相对 *HLB* 值的要求。乳化油相所需 *HLB* 值列于表 3-11。

表 3-11　乳化油相所需 *HLB* 值

名　称	所需 *HLB* 值		名　称	所需 *HLB* 值	
	W/O 型	O/W 型		W/O 型	O/W 型
液状石蜡（轻）	4	10.5	鲸蜡醇	—	15
液状石蜡（重）	4	10～12	硬脂醇	—	14
棉籽油	5	10	硬脂酸	—	15
植物油	—	7～12	精制羊毛脂	8	10
蓖麻油	8	10	蜂蜡	5	9
凡士林	5	12	石蜡	4	10.5

3）计算：混合油相 *HLB* 值的计算公式如下：

$$HLB_{AB}=\frac{HLB_{A}W_{A}+HLB_{B}W_{B}}{W_{A}+W_{B}} \tag{3-13}$$

式（3-13）中，HLB_{AB}为混合油相的 *HLB* 值；HLB_{A}、HLB_{B}为 A、B 油相的 *HLB* 值；W_{A}、W_{B}为 A、B 油相的重量。由式（3-13）可知，混合油相的 *HLB* 值是各乳化剂 *HLB* 值的算术平均值。

4）举例：欲配制 O/W 型乳剂，药物为水杨酸 2.0g，油相用液状石蜡（*HLB*＝10.5）20.0g、羊毛脂（*HLB*＝15）10.0g，以 Tween 80（*HLB*＝15）、Span 60（*HLB*＝4.7）共 5.0g 为混合乳化剂，纯化水最后加至 100.0g。两种乳化剂各用多少克？写出该乳剂的处方。

由于混合油相所需的 *HLB* 值符合式（3-13），再根据式（3-1）计算出混合乳化剂的 *HLB* 值，故可解析如下：

因欲配制 O/W 型乳剂，油相有液状石蜡（*HLB*＝10.5）20.0g、羊毛脂（*HLB*＝15）10.0g，则乳化该油相成为 O/W 型乳剂时所需 *HLB* 值为

$$HLB_{\text{混油}}=\frac{20\times10.5+10\times15}{20+10}=12$$

又因以 Tween 80（$HLB=15$）、Span 60（$HLB=4.7$）共 5.0 g 为混合乳化剂，则混合乳化剂的 HLB 值为：$HLB_{混乳}=\frac{(5-x)\times 15+4.7x}{5}=12$

求得：Span 60 $x=1.4$g；Tween 80 $5-x=3.6$g

故该处方如下：

水杨酸	2.0g	液状石蜡	20.0g
Tween 80	3.6g	Span 60	1.4g
羊毛脂	10.0g	纯化水	加至 100.0g

（二）附加剂

1. 防腐剂

（1）原因：乳剂中含有的大量水分、油、脂和蜡等原料是许多微生物的理想培养基，易于细菌、真菌和酵母菌的繁殖，尤其是 O/W 型乳剂更利于微生物的生长，造成乳剂分层、破坏、产品变色等，所以在配制乳剂时应加入适量防腐剂以防止霉败变质。

（2）种类：应根据防腐剂的性能和乳剂的类型等选择适宜的防腐剂，在乳剂中常用的防腐剂有羟苯酯类、山梨酸、苯甲酸、苯甲酸钠等。

2. 抗氧剂

（1）原因：有些药物易氧化，应加入抗氧剂。因乳剂中存在油、水两相，由于不同的抗氧剂在油相和水相中的溶解度不同，故应根据抗氧剂的溶解性质选择性加入。

（2）种类：

1）溶于水相的抗氧剂：常选用亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、焦亚硫酸钠、硫代甘油、盐酸半胱氨酸和维生素 C 等。

2）溶于油相的抗氧剂：常选用维生素 E、叔丁基羟基茴香醚（BHA）、叔丁基对甲酚（BHT）、没食子酸酯类、棕榈酸酯、酚类及醌类等。

三、乳剂的制备

（一）乳剂的制备

1. 制备方法

（1）干胶法：又称油中乳化剂法（emulsifier in oil method），见图 3-31。

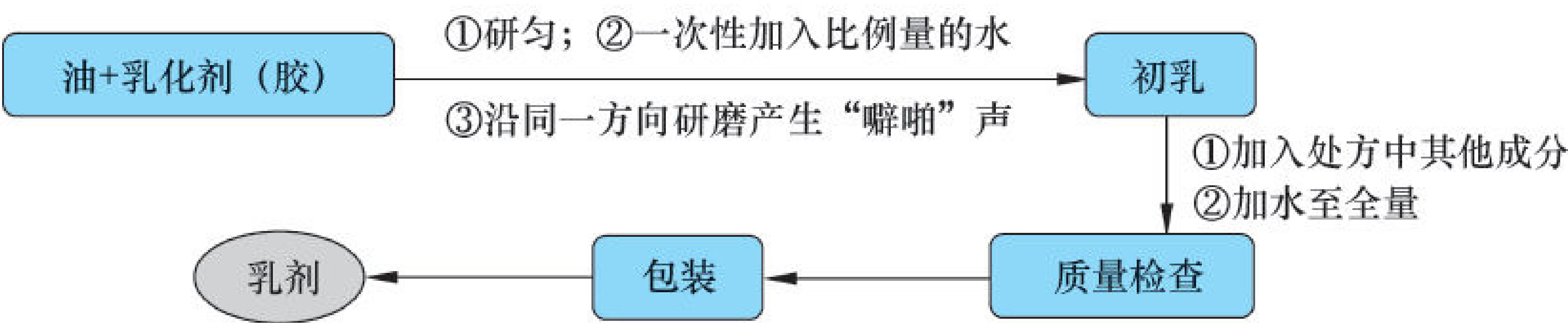


图 3-31　干胶法制备乳剂的工艺流程

在初乳中油、水、胶的比例：植物油时为 4∶2∶1，液状石蜡时为 3∶2∶1，挥发油时为 2∶2∶1，本法适用于阿拉伯胶或阿拉伯胶与西黄蓍胶的混合胶。

（2）湿胶法：又称水中乳化剂法（emulsifier in water method），见图 3-32，初乳中油水胶的比例与上法相同。

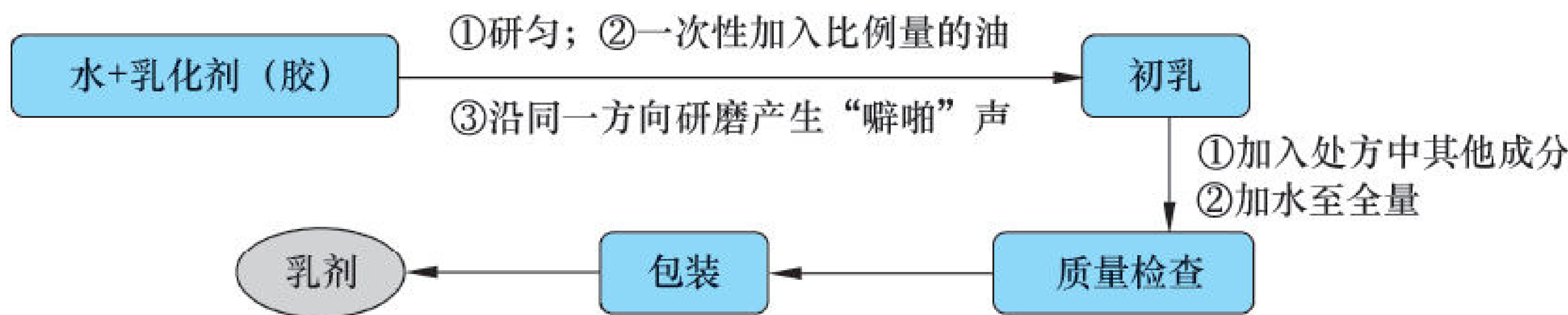


图 3-32　湿胶法制备乳剂的工艺流程

（3）新生皂法：将油水两相混合时，两相界面上新生成的皂类为乳化剂产生乳剂的方法。

植物油中含有硬脂酸、油酸等有机酸，加入氢氧化钠、氢氧化钙或三乙醇胺等，在高温下（70℃以上）生成的新生皂类为乳化剂，经搅拌即形成乳剂。如生成的是一价皂为 O/W 型乳化剂，如生成的是二价皂为 W/O 型乳化剂。本法适用于乳膏剂的制备。

（4）两相交替加入法：向乳化剂中每次少量交替地加入水或油，边加边搅拌，即可形成乳剂。天然胶类、固体微粒类乳化剂等可用本法制备乳剂。当乳化剂用量较多时，本法是一个很好的方法。

（5）机械法：将油相、水相、乳化剂混合后用乳化机械制备乳剂的方法。机械法制备乳剂时可不用考虑混合顺序，借助于机械提供的强大能量，很容易制成乳剂。

（6）二步乳化法：常用于制备复合乳剂。第一步先将水、油、乳化剂制成一级乳，再以一级乳为分散相与含有乳化剂的水或油再乳化制成二级乳。

例 3-11：丹皮酚复乳

【处方】	丹皮酚	3.43g	司盘 80	q. s.
	聚山梨酯 80	q. s.	0.5%明胶溶液	2.0ml
	0.1%氯化钠溶液	38.0ml	0.3%甘油	80.0ml
	液状石蜡	32.0ml		

【制法】 ①取丹皮酚 3.43g 置于干燥乳钵中，加入 *HLB*=4.56 的司盘 80、聚山梨酯 80 混合乳化剂 6.0g 研匀，再分次加 32.0ml 液状石蜡研匀得油相；②另将 0.5%明胶溶液 2.0ml 和 0.1%氯化钠溶液 38.0ml 于烧杯中搅匀得水相；③将油相、水相依次倒入组织捣碎机中搅拌 3min 即得稠厚初乳；④再加入 *HLB*=10.0 的司盘 80、聚山梨酯 80 混合乳化剂 8.0g 与 0.3%甘油 80.0ml 溶液，搅拌 30s，即得丹皮酚复乳。

（7）纳米乳的制备：纳米乳除含有油相、水相和乳化剂外，还含有辅助成分。很多油，如薄荷油、丁香油等，还有维生素 A、D、E 等均可制成纳米乳。纳米乳的乳化剂，主要是表面活性剂，其 *HLB* 值应在 15～18 的范围内，乳化剂和辅助成分应占乳剂的 12%～25%，通常选用聚山梨酯 60 和聚山梨酯 80 等。

例 3-12：莪术油纳米乳

【处方】	莪术油	2.0g	甘油	2.5g
	聚山梨酯 80	0.2g	卵磷脂	0.5g
	普朗尼克 F-68	1.0g	纯化水	加至 100.0ml

【制法】 ①称取 2.5g 甘油、0.2g 聚山梨酯 80，搅拌分散于 40.0ml 纯化水中；②另取 0.5g 卵磷脂、1.0g 普朗尼克 F-68，搅拌下依次加入到水相溶液中；③待卵磷脂与普朗克尼 F-68 分散完全后，将 2.0g 莪术油逐滴加入到水相中，同时磁力搅拌，超声 6min，得莪术油初乳；④在搅拌下向初乳中加入纯化水至 100.0ml，再超声 6min 后，用高压匀质机于 130 MPa 循环 3 次，即可得到莪术油纳米乳。

2. 乳剂中药物的加入方法　乳剂是药物很好的载体，可加入各种药物使其具有治疗作用。乳

剂中药物的加入方法主要有：①若药物溶解于油相，可先将药物溶于油相再制成乳剂；②若药物溶于水相，可先将药物溶于水相后再制成乳剂；③若药物不溶于油相也不溶于水相时，可用亲和性大的液相研磨药物，再将其制成乳剂；也可将药物先用已制成的少量乳剂研磨至细再与剩余乳剂混合均匀。

制备符合质量要求的乳剂，要根据制备量的多少、乳剂的类型及给药途径等多方面加以考虑。黏度大的乳剂应提高乳化温度，足够的乳化时间也是保证乳剂质量的重要条件。

（二）乳化设备

1. 搅拌乳化装置 小量制备可用乳钵，大量制备可用搅拌机，分为低速搅拌乳化装置和高速搅拌乳化装置，组织捣碎机属于高速搅拌乳化装置。

2. 乳匀机 借助强大推动力将两相液体通过乳匀机的细孔而形成乳剂，制备时可先用其他方法初步乳化，再用乳匀机乳化，效果较好。

3. 胶体磨 利用高速旋转的转子和定子之间的缝隙产生强大剪切力使液体乳化，对要求不高的乳剂可用本法制备。

4. 超声波乳化装置 利用10～50kHz高频振动来制备乳剂，可制备O/W和W/O型乳剂，但黏度大的乳剂不宜用本法制备。

四、乳剂的质量评价

乳剂给药途径不同，其质量要求也各不相同，很难制定统一的质量标准，但对所制备的乳剂的质量必须有最基本的评定。

1. 乳剂粒径大小的测定 ①乳剂粒径大小是衡量乳剂质量的重要指标；②不同用途的乳剂对粒径大小要求不同，如静脉注射乳剂，其粒径应在0.5μm以下，其他用途的乳剂粒径也都有不同要求；③乳剂粒径的测定方法有显微镜测定法、库尔特计数器测定法、激光散射光谱法（photon correlation spectroscopy，PCS）、透射电镜法（transmission electron microscopy，TEM）等。

2. 分层现象的观察 ①乳剂经长时间放置，粒径变大，进而产生分层现象，这一过程的快慢是衡量乳剂稳定性的重要指标；②为了在短时间内观察乳剂的分层，可用离心法加速其分层；③用4000r·min^{-1}离心15min，如不分层可认为乳剂质量稳定，此法可用于比较各种乳剂间的分层情况，以估计其稳定性；④以3750 r·min^{-1}速度离心5h，相当于1年的自然分层的效果；⑤加速试验法，将乳剂放于5℃、35℃温度下，12h改变一次温度，共12天进行比较观察，结果可用于评价乳剂的稳定性。

3. 乳滴合并速度的测定 乳滴合并速度符合一级动力学规律，其直线方程为

$$\lg N = \lg N_0 - \frac{kt}{2.303} \tag{3-14}$$

式（3-14）中，N为t时间的乳滴数；N_0为t_0时间的乳滴数；k为合并速度常数；t为时间。测定随时间t变化的乳滴数N，求出合并速度常数k，估计乳滴合并速度，用以评价乳剂稳定性大小。

4. 稳定常数的测定 ①乳剂离心前后光密度变化百分率称为稳定常数，用K_e表示，其表达式如下：

$$K_e = \frac{A_0 - A}{A} \times 100\% \tag{3-15}$$

式（3-15）中，K_e为稳定常数；A_0为未离心乳剂稀释液的吸光度；A为离心后乳剂稀释液的吸光度。②测定方法：取乳剂适量于离心管中，以一定速度离心一定时间，从离心管底部取出少量乳

剂，稀释一定倍数，以纯化水为对照，用比色法在可见光某波长下测定吸光度 A，同法测定原乳剂稀释液吸光度 A_0，带入公式计算 K_e，离心速度和波长的选择可通过试验加以确定。③ K_e 值愈小乳剂愈稳定，本法是研究乳剂稳定性的定量方法。

五、处方举例

例 3-13： 石灰搽剂

【处方】 花生油　10.0ml　氯氧化钙饱和水溶液　10.0ml

【制法】 ① 取 1g $Ca(OH)_2$ 加 50.0ml 纯化水，在水浴锅上加热溶解，制成饱和水溶液；② 量取 $Ca(OH)_2$ 饱和水溶液的上清液和花生油各 10.0ml，同置 50ml 具塞量筒中，加盖用力振摇至乳剂生成。

【用途】 用于轻度烫伤。具有收敛、保护、润滑、止痛等作用。

例 3-14： 鱼肝油乳剂

【处方】

鱼肝油	50.0g	阿拉伯胶	12.5g
西黄蓍胶	0.7g	糖精钠	0.01g
挥发杏仁油	0.1ml	尼泊金乙酯	0.05g
纯化水	加至 100.0ml		

【制法】 ① 将阿拉伯胶、西黄蓍胶与鱼肝油研匀；② 一次性加入 25.0ml 纯化水，用力沿一个方向研磨制成初乳；③ 加糖精钠水溶液、挥发杏仁油、尼泊金乙酯溶液，再加纯化水至全量，搅匀，即得。

例 3-15： 去粉刺乳

【处方】

硫磺	6.0g	樟脑	0.5g
阿拉伯胶	3.0g	氢氧化钙	0.1g
香料	适量	纯化水	加至 100.0ml

【制法】 ① 先将阿拉伯胶溶于 30.0ml 水中，呈黏稠液体；② 将硫磺与樟脑共置乳钵中研磨混合；③ 将阿拉伯胶液逐渐加入硫磺与樟脑的混合物中，边加边研磨，然后加入氢氧化钙的饱和水溶液（1g 氢氧化钙溶于 50.0ml 水中的上清液），混合均匀；④ 加入香料并加纯化水至全量 100.0ml，搅匀，即得。

【用途】 杀菌、预防粉刺。

第 8 节　混悬型液体制剂

一、概述

（一）概述

1. 混悬剂的概念　混悬型液体制剂简称混悬剂（suspensions），系指难溶性固体药物以微粒状态分散于分散介质中形成的非均相的液体制剂。混悬剂中药物微粒一般在 0.5～10μm 之间，小者可为 0.1μm，大者可达 50μm 或更大。混悬剂属于热力学不稳定的粗分散体系，所用分散介质大多数为水，也可用植物油。

2. 混悬剂对药物的要求　① 凡难溶性药物需制成液体制剂供临床应用时；② 药物的剂量超过了溶解度而不能以溶液剂形式应用时；③ 两种溶液混合时药物的溶解度降低而析出固体药物时；

④为了使药物产生缓释作用等条件下，都可以考虑制成混悬剂；⑤但为了安全起见，毒剧药或剂量小的药物不应制成混悬剂使用。

3. 混悬剂的质量要求 ①药物本身的化学性质应稳定，在使用或贮存期间含量应符合要求；②混悬剂中微粒大小根据用途不同而有不同要求；③粒子的沉降速度应很慢、沉降后不应有结块现象，轻摇后应迅速均匀分散；④混悬剂应有一定的黏度要求；⑤外用混悬剂应容易涂布。

4. 混悬剂的吸收 混悬剂在吸收前，药物颗粒必须溶解，溶解过程是否为吸收的限速过程取决于药物的溶解度和溶出速度。影响混悬剂中药物吸收的因素较溶液剂多，如混悬剂中的粒子大小、晶型、附加剂、分散溶剂的种类、黏度以及各组分间的相互作用等因素都可影响其生物利用度。

多晶型药物的混悬剂在贮存过程中，可能会发生晶型转变。混悬剂中的药物多为无定型或亚稳定型，在贮存期间可能缓慢的转变为稳定型，导致生物利用度的降低。另外，分散介质和附加剂也会改变混悬剂中药物的吸收特性。

大多数混悬剂为液体制剂，但《中国药典》（1995年版）二部开始收载有干混悬剂，是按混悬剂的要求将药物用适宜方法制成粉末状或颗粒状制剂，使用时加水即迅速分散成混悬剂。这有利于解决混悬剂在保存过程中的稳定性问题。在药剂学中合剂、搽剂、洗剂、注射剂、滴眼剂、气雾剂、软膏剂和栓剂等都有混悬型分散体系存在。在混悬剂中药物以微粒状态分散，分散度较大，胃肠道吸收迅速，有利于提高生物利用度，这就是常把难溶性药物制成混悬剂的重要原因。

（二）混悬剂的物理稳定性

混悬剂属于热力学和动力学均不稳定的非均相液体分散体系，存在物理稳定性问题。混悬剂中药物微粒分散度大，微粒与分散介质之间存在着物理界面，使混悬微粒具有较高的界面自由能，混悬剂处于不稳定状态。疏水性强的难溶性药物的混悬剂比有一定亲水性的难溶性药物存在更大的稳定性问题。

1. 混悬微粒的沉降

（1）服从Stokes定律：混悬剂中的微粒由于受重力作用，静置时会自然沉降，沉降速度服从Stokes定律：

$$V=\frac{2r^2(\rho_1-\rho_2)g}{9\eta} \tag{3-16}$$

式（3-16）中，V为沉降速度（$cm\cdot s^{-1}$）；r为微粒半径（cm）；ρ_1、ρ_2为微粒和介质的密度（$g\cdot ml^{-1}$）；g为重力加速度（$cm\cdot s^{-2}$）；η为分散介质的黏度（泊$=g\cdot cm^{-1}\cdot s^{-1}$，1泊$=0.1Pa\cdot s$）。由Stokes公式可见，微粒沉降速度与微粒半径的平方、微粒与分散介质的密度差成正比，与分散介质的黏度成反比。混悬剂微粒沉降速度愈大，动力学稳定性愈小。

（2）增加稳定性的方法：增加混悬剂的动力学稳定性、减小沉降速度的主要方法：①尽量减小微粒半径；②增加分散介质的黏度；③减小固体微粒与分散介质间的密度差，这就要向混悬剂中加入高分子助悬剂，在增加介质黏度的同时，也减小了微粒与分散介质之间的密度差，同时微粒吸附助悬剂分子而增加亲水性，这是增加混悬剂稳定性采取的重要措施。

混悬剂中的微粒大小是不均匀的，大的微粒总是迅速沉降，细小微粒沉降速度很慢，细小微粒由于布朗运动，可长时间悬浮在介质中，使混悬剂长时间地保持混悬状态。

2. 微粒的荷电与水化

（1）荷电性：①混悬剂中的微粒可因本身解离或吸附分散介质中的离子而荷电，具有双电层结构，即有ζ-电位；②由于微粒表面荷电，水分子可在微粒周围形成水化膜，这种水化作用的强弱随双电层厚度而改变；③微粒荷电使微粒间产生排斥作用，加之有水化膜的存在，阻止了微粒

间的相互聚结，使混悬剂稳定；④ 向混悬剂中加入少量的电解质，可以改变双电层的构造和厚度，会影响混悬剂的聚结稳定性并产生絮凝。

（2）水化作用：① 混悬剂中的微粒由于其带电荷，可吸附溶剂中的水分子在其周围形成水化膜；② 疏水性强的难溶性药物的混悬剂微粒水化作用很弱，对电解质更敏感；③ 有一定亲水性的难溶性药物的混悬剂微粒除带电荷外，本身具有水化作用，受电解质的影响较小。

3. 絮凝与反絮凝

（1）热力学不稳定性：混悬剂中的微粒由于分散度大而具有很大的总界面积，因而微粒具有很高的界面自由能，这种高能状态的微粒就有降低界面自由能聚集的趋势，界面自由能的改变可用式（3-17）表示：

$$\Delta G=\sigma_{S\cdot L}\cdot\Delta A \tag{3-17}$$

式（3-17）中，ΔG 为界面自由能的改变值；ΔA 为微粒总界面积的改变值；$\sigma_{S\cdot L}$ 为固液界面张力。对一定的混悬剂 $\sigma_{S\cdot L}$ 是一定的，那么只有降低 ΔA，才能降低微粒的界面自由能 ΔG，这就意味着微粒间要有一定的聚集，故混悬剂属于热力学不稳定体系。

（2）电解质的加入：但由于微粒荷电，电荷的排斥阻碍了微粒产生的聚集。因此只有加入适当的电解质，使 ζ-电位降低，以减小微粒间的电荷排斥力。

1）絮凝：ζ-电位降低到一定程度后，混悬剂中的微粒形成疏松的絮凝状聚集体，使混悬剂处于稳定状态。混悬微粒形成絮状聚集体的过程称为絮凝（flocculation），加入的电解质称为絮凝剂。为了得到稳定的混悬剂，一般应控制 ζ-电位在 20～25mV 范围内，使其恰好能产生絮凝作用，形成的絮凝物疏松、不易结块，而且易于分散。

2）反絮凝：向絮凝状态的混悬剂中加入电解质，使絮凝状态变为非絮凝状态的这一过程称为反絮凝，加入的电解质称为反絮凝剂，反絮凝剂所用的电解质与絮凝剂相同。

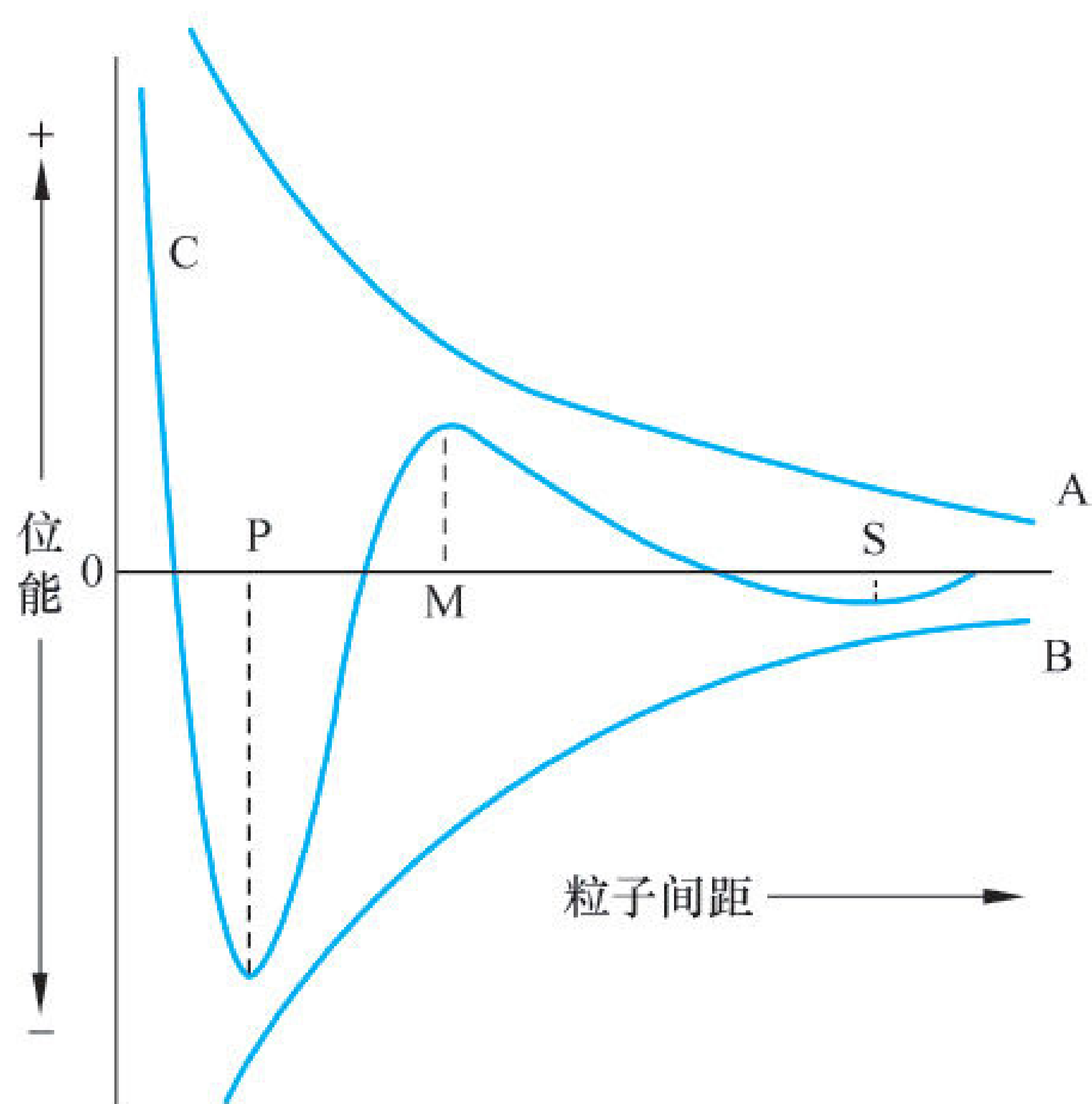


图 3-33　混悬剂中粒子间吸引与排斥位能曲线

（3）产生的原因：絮凝作用和反絮凝作用的产生，主要是由于混悬剂的微粒间有静电斥力，同时也存在着引力，即范德华力。当两个运动的微粒接近时电荷的斥力增大，引力也增大。斥力和引力以微粒间相互作用能表示，如图 3-33 所示，斥力的相互作用能为正号即 A 线，引力的相互作用能为负号，即 B 线，两种相互作用能之和为 C 线。

1）絮凝状态的产生：当混悬剂中两个微粒间的距离缩短至 S 点时，引力稍大于斥力，这是粒子间保持的最佳距离，这时粒子形成絮凝状态。

2）反絮凝状态的产生：当粒子间的距离进一步缩短时，斥力明显增加，当距离达到 M 点时斥力最大，微粒间无法达到聚集而处于非絮凝状态。

3）结饼状态的产生：受外界因素影响粒子间的距离很容易进一步缩短达到 P 点。在此点微粒之间产生强烈的相互吸引，以至于在强引力的作用下挤出粒子间的分散介质而使粒子结饼（cakeing），这时就无法再恢复混悬状态。

4. 结晶增长与转型

（1）结晶的增长

1）增长的原因：混悬剂中药物微粒大小不可能完全一致，混悬剂在放置过程中，微粒的大小

在不断的变化，小的微粒数目不断减少，大的微粒粒径不断增大，使微粒的沉降速度加快，结果必然影响混悬剂的稳定性。当药物微粒处于微米大小时，小粒子药物的溶解度就会大于大粒子的溶解度，这一规律可以用 Ostwald Freundlich 方程式表示：

$$\lg\frac{S_2}{S_1}=\frac{2\sigma M}{\rho RT}\left(\frac{1}{r_2}-\frac{1}{r_1}\right) \tag{3-18}$$

式（3-18）中，S_1、S_2 为半径分别是 r_1、r_2 的药物溶解度；σ 为固—液两相间的界面张力；ρ 为固体药物的密度；M 为分子量；R 为气体常数；T 为绝对温度。根据式（3-18）可知，当药物处于微粉状态时，小的微粒溶解度大于大的微粒。若 $r_2<r_1$，S_2 的溶解度大于 S_1 的溶解度，混悬剂中溶液是饱和溶液，但小微粒的溶解度大而在不断的溶解，对于大微粒来说过饱和而不断地增长变大，使沉降速度加快，混悬剂稳定性降低。

2）减少增长的方法：为了增加混悬剂的物理稳定性，在制备混悬剂时应采取适宜的方法，尽可能的使混悬剂的微粒大小保持均匀一致，避免小微粒的不断溶解和大微粒的不断长大，使沉降速度减慢，同时可加入抑制剂以阻止结晶的溶解和生长。

（2）药物的转型：在制备混悬剂时若使用了亚稳定型药物，在放置过程中亚稳定型可转变为稳定型，可能改变药物微粒的沉降或结块，也改变混悬剂的生物利用度。许多结晶性药物，如巴比妥、黄体酮、氯霉素、四环素等都具有同质多晶性即多晶型。但在多晶型中，只有一种晶型是最稳定的，而其他亚稳定型都会在一定时间内转化为稳定型。但亚稳定型比稳定型溶解度大，从剂型中溶出速度快，吸收好。例如氯霉素棕榈酸酯有 A、B、C 与无定形 4 种晶型，其中 B 型与无定形为有效晶型。当加热 80℃ 以上 B 型可转变为无效的 A 型；将无定形加热熔融后再自然缓慢冷却，亦可转变成 A 型；但在热熔后快速冷却，可转变成 B 型。故在制备混悬剂时，应尽可能采用适当的方法来增加药物的稳定性，以防止药物晶型的转变。

5. 分散相的浓度和温度　在同一分散介质中分散相的浓度增加，混悬剂的稳定性降低。温度对混悬剂的影响更大，温度变化不仅改变药物的溶解度和溶解速度，还能改变微粒的沉降速度、絮凝速度、沉降体积，从而改变混悬剂的稳定性。冷冻可破坏混悬剂的网状结构，也使稳定性降低。

二、混悬剂的稳定剂

为了增加混悬剂的物理稳定性，在制备时需加入能使混悬剂稳定的附加剂，称为稳定剂。稳定剂包括助悬剂、润湿剂、絮凝剂和反絮凝剂等。

（一）助悬剂

1. 助悬剂　助悬剂（suspending agents）系指能增加分散介质的黏度以降低微粒的沉降速度或增加微粒亲水性的附加剂。助悬剂包括的种类很多，其中有低分子化合物、高分子化合物，甚至有些表面活性剂也可作助悬剂用。助悬剂主要是增加分散介质的黏度，以降低微粒沉降速度，增加微粒的亲水性，防止结晶的转型。

2. 常用的助悬剂　根据分子大小不同主要分为两类，见图 3-34。

（1）低分子助悬剂：① 如甘油、山梨醇、糖浆剂等低分子溶液，可增加分散介质的黏度，也可增加微粒的亲水性；② 在外用混悬剂中常加入甘油或山梨醇，亲水性难溶性药物的混悬剂可少加，疏水性难溶性药物的混悬剂应多加，如复方硫磺洗剂中就有甘油；③ 糖浆剂主要用于内服的混悬剂，具有助悬和矫味作用。

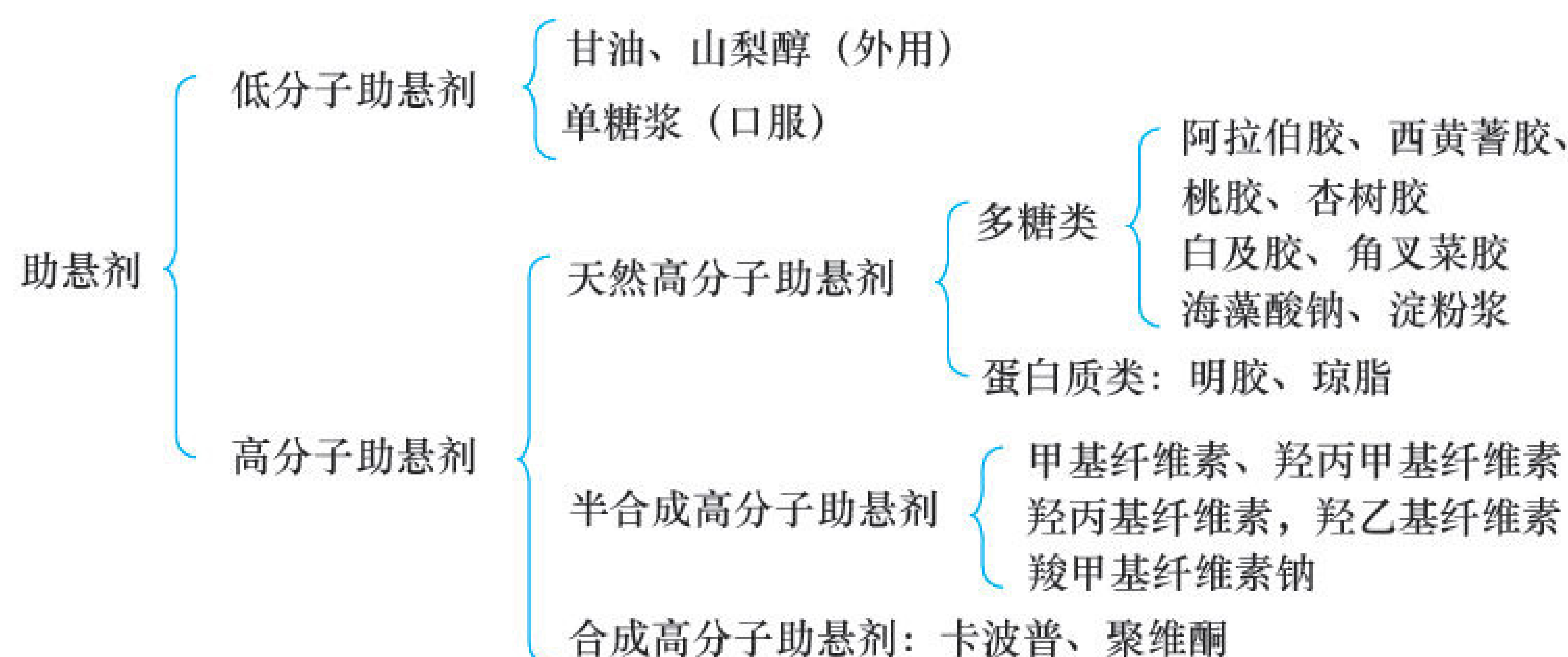


图 3-34　助悬剂的组成图

（2）高分子助悬剂：按照来源不同主要分为天然、半合成和合成 3 类高分子助悬剂。

1）天然的高分子助悬剂：①主要是多糖类，如阿拉伯胶、西黄蓍胶、桃胶、白及胶、角叉菜胶（carrageenan）、海藻酸钠（sodium alginate）、淀粉浆等。②阿拉伯胶可用其粉末或胶浆，用量可为 5%～15%；西黄蓍胶用其粉末或胶浆，用量可为 0.5%～1%。③硅皂土（bentonite）为天然产硅胶状的含水硅酸铝，分子式为 $Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$，为灰黄或乳白色极细粉末，直径为 1～150μm，不溶于水或酸，但在水中可膨胀，体积增加约 10 倍，形成高黏度并具触变性和假塑性的凝胶，在 pH 值大于 7 时，膨胀性更大，黏度更高，助悬效果更好，如炉甘石洗剂中加有硅皂土，助悬效果极好。④此外还有蛋白质类，如琼脂（agar）、明胶等。

2）半合成高分子助悬剂：①半合成的高分子助悬剂为纤维素类衍生物，如甲基纤维素（methylcellulose，MC）、羧甲基纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium，CMC-Na）、羟丙基纤维素（hydroxypropylcellulose，HPC）、羟丙甲基纤维素（hydroxypropymethylcellulose，HPMC）、羟乙基纤维素（hydroxyethylcellulose，HEC）等；②此类助悬剂大多数性质稳定，受 pH 影响小，但应注意某些助悬剂能与药物或其他附加剂有配伍变化。

3）合成的高分子助悬剂：常用的合成高分子助悬剂主要有卡波姆（carbomer）、聚乙烯吡咯烷酮（polyvinyl pyrrolidone，PVP）等。

有些高分子助悬剂属于触变胶，利用其触变性，即凝胶与溶胶恒温转变的性质，在静置时形成凝胶防止微粒沉降，振摇后变为溶胶有利于混悬剂的使用，故使用具有触变性的助悬剂有利于混悬剂的稳定，如 2%单硬脂酸铝溶解于植物油中可形成典型的触变胶。

（二）润湿剂

1. 润湿剂　润湿剂（wetting agents）系指能增加难溶性药物微粒被水湿润的附加剂。许多疏水性难溶性药物，如硫磺、甾醇类、阿司匹林等，不易被水润湿，加之微粒表面吸附有空气，给制备混悬剂带来困难，这时应加入润湿剂，润湿剂可被吸附于微粒表面，增加其亲水性，产生较好的分散效果。

2. 常用的润湿剂　最常用的润湿剂是 *HLB* 值在 7～9 的表面活性剂，如聚山梨酯类、聚氧乙烯脂肪醇醚类、聚氧乙烯蓖麻油类、泊洛沙姆等。还有低分子溶剂，如甘油、乙醇等（图 3-35）。

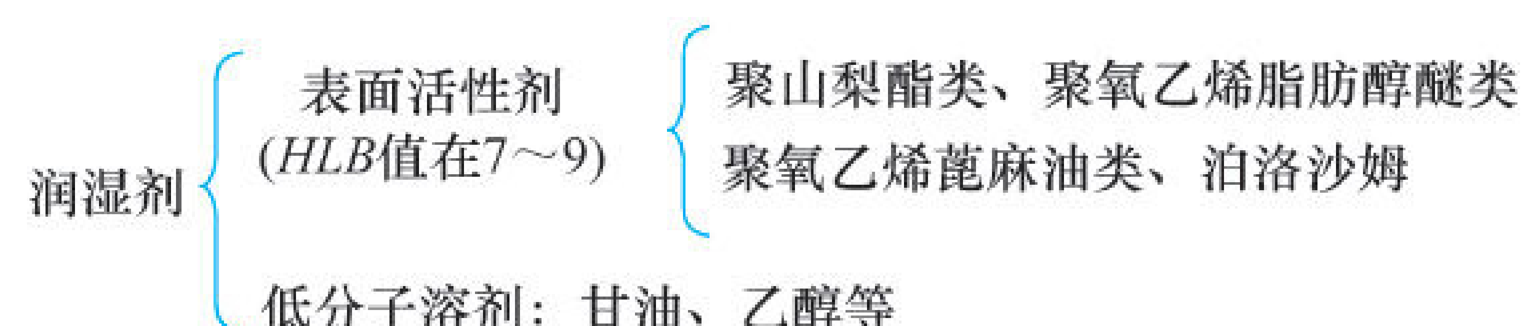


图 3-35　润湿剂的组成图

（三）絮凝剂与反絮凝剂

1. 絮凝剂与反絮凝剂 使混悬剂产生絮凝作用的附加剂称为絮凝剂（flocculating agents），而产生反絮凝作用的附加剂称为反絮凝剂（deflocculating agents）。制备混悬剂时常需加入絮凝剂，使混悬剂处于絮凝状态，以增加混悬剂的物理稳定性。

2. 常用的絮凝剂与反絮凝剂 ①絮凝剂主要是不同价数的电解质，其中阴离子絮凝作用大于阳离子；②电解质的絮凝效果还与离子价数有关，离子价数增加1，絮凝效果增加10倍；③同一电解质可因加入量的不同，在混悬剂中起絮凝作用（降低ζ-电位）或反絮凝作用（升高ζ-电位）；④常用的絮凝剂有枸橼酸盐、枸橼酸氢盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐及氯化物等；⑤絮凝剂和反絮凝剂的使用对混悬剂有很大影响，应在试验的基础上加以选择。

三、混悬剂的制备

制备混悬剂时，应使混悬微粒有适当的分散度，并应尽可能分散均匀，以减小微粒的沉降速度，使混悬剂处于稳定状态。混悬剂的制备分为分散法和凝聚法。

1. 分散法 是将粗颗粒的药物粉碎成符合混悬剂微粒要求的分散程度，再分散于分散介质中的方法。

（1）加液研磨法：分散法制备混悬剂与药物的亲水性有密切关系，小量制备可用乳钵，大量生产可用乳匀机、胶体磨等机械。处方中的液体可以是水，也可是其他液体成分。

1）制备工艺：固体药物在粉碎时，加入适当液体研磨，称为加液研磨法，见图3-36，可以减小药物分子间的内聚力，使药物更容易粉碎得更细，微粒可达到0.1～0.5μm。

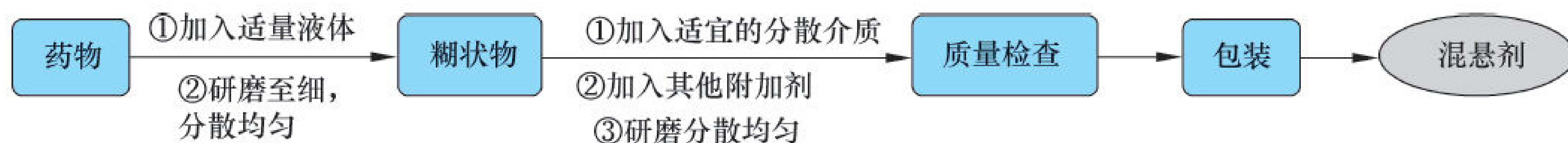


图3-36 加液研磨法制备混悬剂的工艺流程

2）采用的液体：加液研磨时，可使用处方中的液体，如水、芳香水、糖浆、甘油等，通常是1份药物可加0.4～0.6份液体，能产生最大分散效果。

3）弱疏水性难溶性药物：如氧化锌、炉甘石、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、碳酸钙、碳酸镁、磺胺类等难溶性药物，因其分子中存在亲水性官能团，故相对的有一定的亲水性，制备时一般可先将药物粉碎到一定细度，再加处方中的液体适量，研磨到适宜的分散度，最后加入处方中的剩余液体使成全量。

4）强疏水性难溶性药物：如硫磺、阿司匹林等，其表面吸附有大量的空气，当药物细粉加于水中时，微粒表面的空气难以被水置换，故不能被水润湿，使药物漂浮于水面上，不易混悬均匀。这时可用强力搅拌或适当加热，必要时可加少量的表面活性剂或一定量的润湿剂，与药物研匀以驱逐微粒表面的空气，再加液体混匀制成混悬剂。

（2）水飞法：对于质重、硬度大的药物，可采用中药制剂常用的“水飞法”制备，即将药物加适量的水研磨至细，再加入较多量的水，搅拌，稍加静置，倾出上层液体，研细的悬浮微粒随上清液被倾倒出去，余下的粗粒再进行研磨，如此反复直至完全研细，达到要求的分散度为止，再合并含有悬浮微粒的上清液，即得（图3-37）。水飞法可使药物研磨到极细的程度。

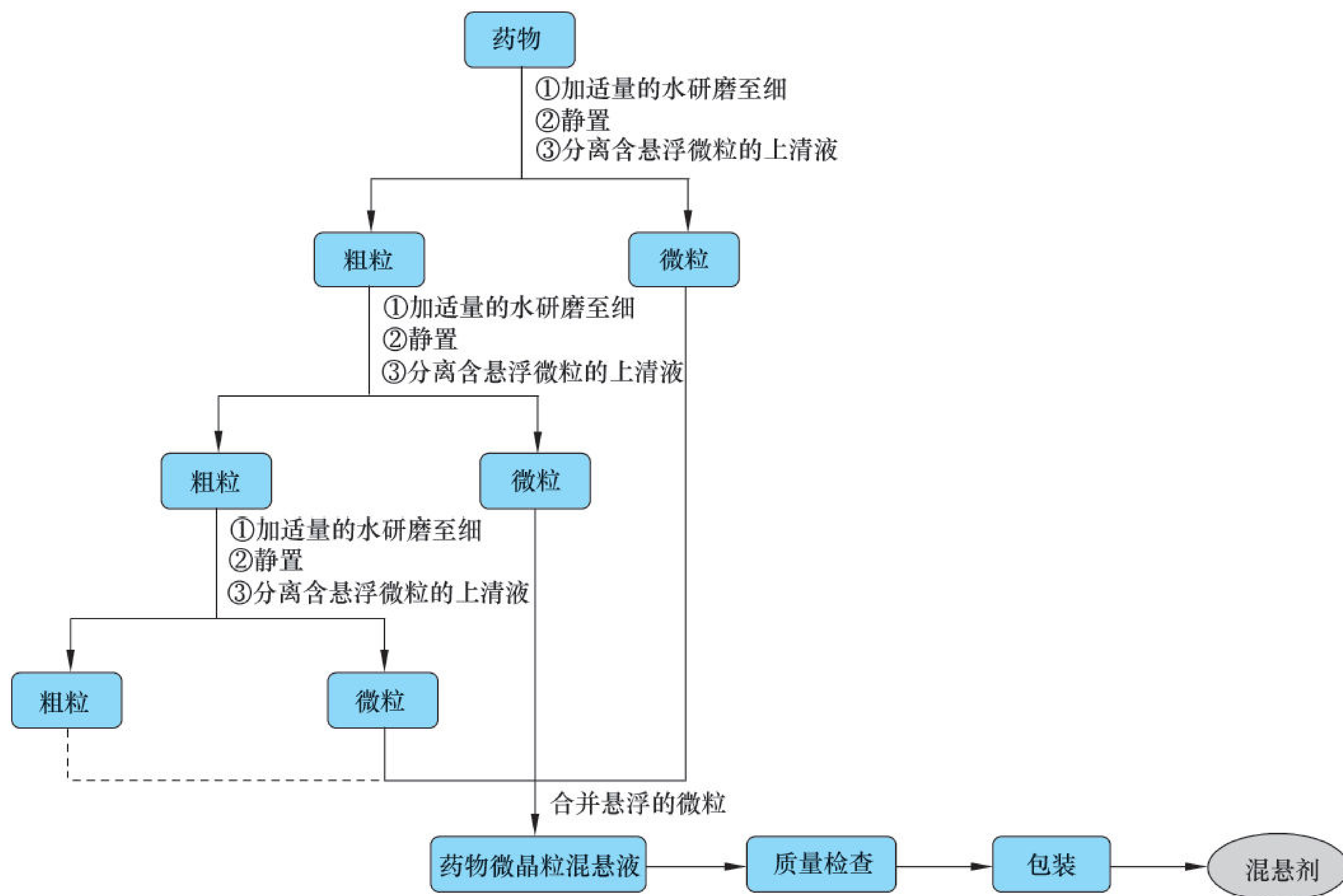


图 3-37 水飞法制备混悬剂的工艺流程

2. 凝聚法

（1）物理凝聚法：将分子或离子状态分散的药物溶液加入于另一不溶的分散介质中凝聚成混悬液的方法。一般将药物制成热饱和溶液，在搅拌下加至另一种药物不溶的液体中，使药物快速结晶，可制成 10μm 以下（占 80%～90%）微粒，再将微粒分散于适宜介质中制成混悬剂（图 3-38）。

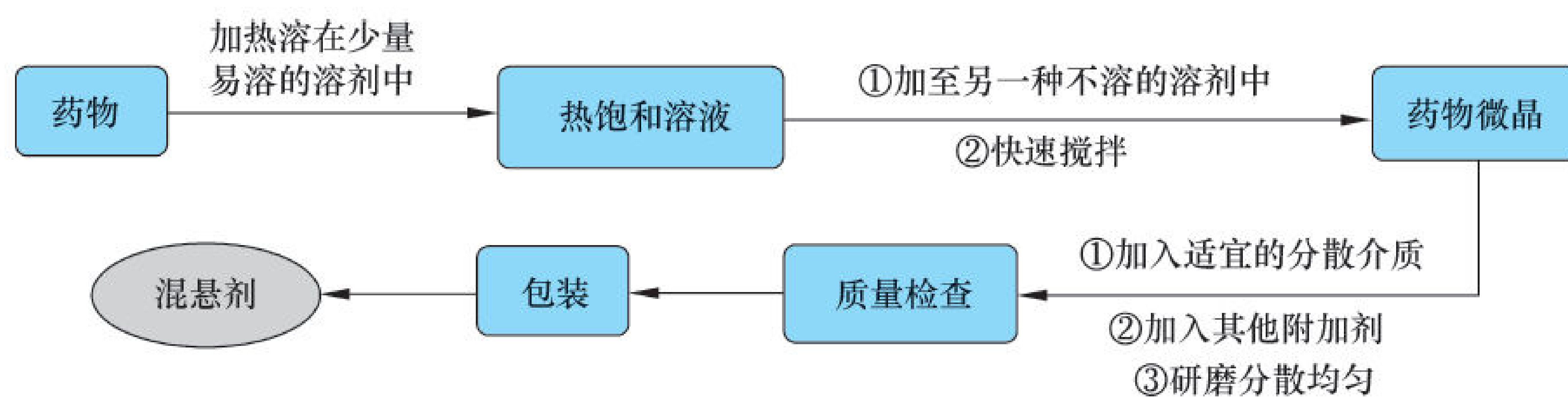


图 3-38 物理凝聚法制备混悬剂的工艺流程

（2）化学凝聚法：是用化学反应法使两种药物生成难溶性的药物微粒，再混悬于分散介质中制备混悬剂的方法（图 3-39）。化学反应在稀溶液中进行并应急速搅拌，可使制得的混悬剂中药物微粒更细小更均匀。胃肠道透视用硫酸钡（$BaSO_4$）就是用此法制成的。

四、混悬剂的质量评价

制备混悬剂的质量好坏，应按质量要求进行评定。

1. 微粒大小的测定

（1）意义：混悬剂中微粒的大小不仅关系到混悬剂的质量和稳定性，也会影响混悬剂的药效

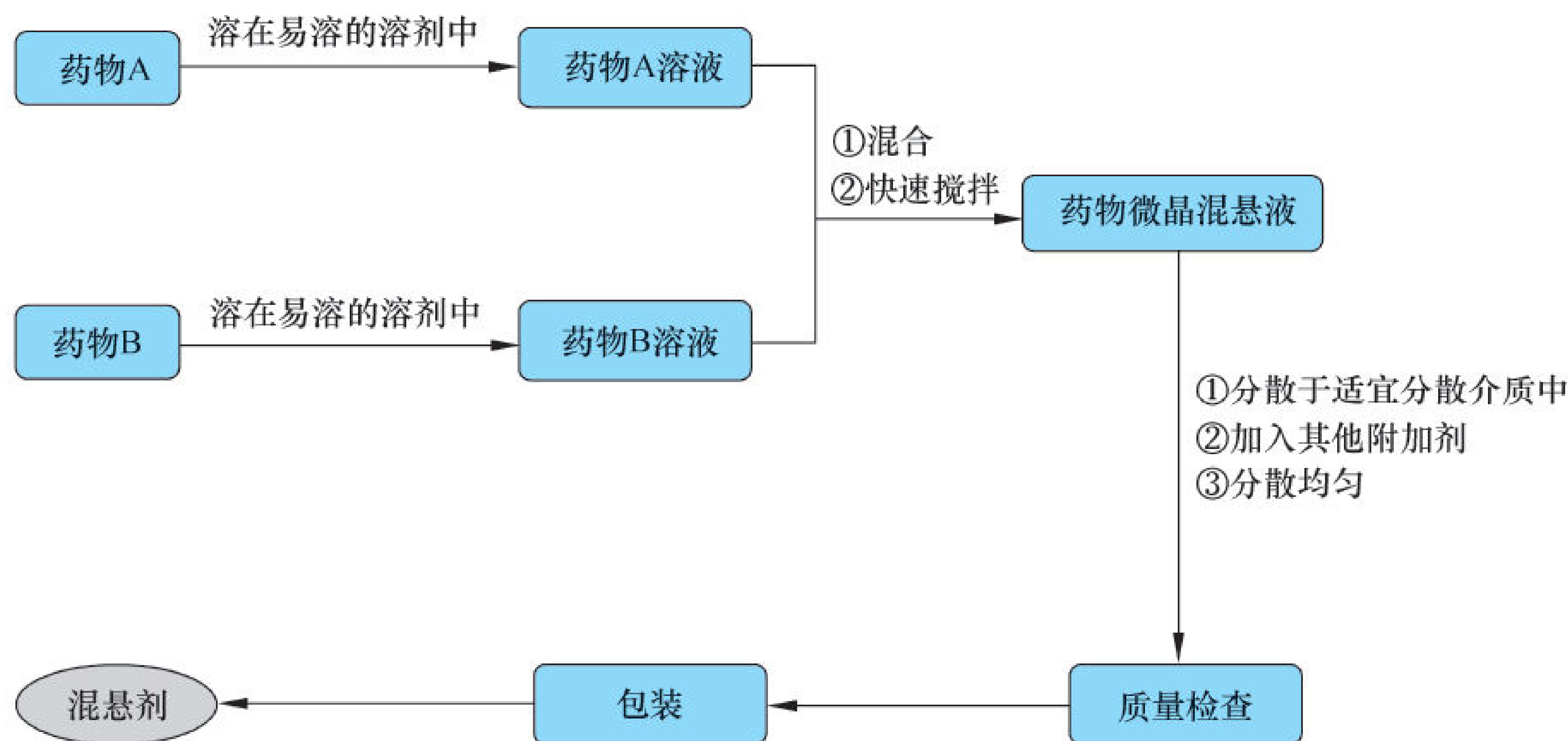


图 3-39 化学凝聚法制备混悬剂的工艺流程

和生物利用度。所以测定混悬剂中微粒大小及其分布，是评定混悬剂质量的重要指标。

（2）方法：显微镜法、库尔特计数法、浊度法、光散射法、漫反射法等很多方法都可测定混悬剂粒子大小。

2. 沉降体积比的测定

（1）沉降体积比的概念：混悬剂的沉降体积比（sedimentation rate）指沉降物的体积与沉降前混悬剂的体积之比，用 F 表示。

（2）测定方法：将混悬剂放于量筒中，混匀，测定混悬剂的总容积 V_0，静置一定时间后，观察沉降面不再改变时沉降物的容积 V。

（3）沉降体积比的公式：沉降体积比 F 的计算如式（3-19）所示：

$$F=\frac{V}{V_0}=\frac{H}{H_0} \tag{3-19}$$

沉降体积比也可用高度表示，H_0 为沉降前混悬液的高度；H 为沉降后沉降面的高度。

（4）沉降体积比的意义：① F 值愈大混悬剂愈稳定，F 的数值在 0～1；② 混悬微粒开始沉降时，沉降高度 H 随时间而减小，所以沉降体积比 H/H_0 是时间的函数；③ 以 H/H_0 为纵坐标，沉降时间 t 为横坐标作图，可得沉降曲线，曲线的起点最高点为 1，以后逐渐缓慢降低并与横坐标平行；④ 根据沉降曲线的形状可以判断混悬剂处方设计的优劣，沉降曲线比较平和地缓慢地降低可认为该处方设计优良，但较浓的混悬剂不适用于绘制沉降曲线。

3. 絮凝度的测定

（1）絮凝度的公式：絮凝度（flocculation value）是比较混悬剂絮凝程度的重要参数，用下式表示：

$$\beta=\frac{F}{F_\infty}=\frac{V/V_0}{V_\infty/V_0}=\frac{V}{V_\infty} \tag{3-20}$$

式（3-20）中，F 为絮凝混悬剂的沉降容积比；F_∞ 为去絮凝混悬剂的沉降容积比；β 为由絮凝所引起的沉降物容积增加的倍数。

（2）絮凝度的意义：① β 值愈大，絮凝效果愈好；② 例如，去絮凝混悬剂的 F_∞ 值为 0.14，絮凝混悬剂的 F 值为 0.84，则 $\beta=6.0$，说明絮凝混悬剂沉降容积比是去絮凝混悬剂沉降容积比的 6 倍；③ 用絮凝度评价絮凝剂的效果、预测混悬剂的稳定性，有重要价值。

4. 重新分散试验

（1）意义：优良的混悬剂经过贮存后再振摇，沉降物应能很快重新分散，这样才能保证服用时的均匀性和分剂量的准确性。

（2）测定方法：将混悬剂置于100ml量筒内，以20r·min^{-1}的速度转动，经过一定时间的旋转，量筒底部的沉降物应重新均匀分散，说明混悬剂再分散性良好。

5. ζ-电位测定

（1）意义：混悬剂中微粒具有双电层，即ζ-电位。ζ-电位的大小可表明混悬剂存在状态，一般ζ-电位在25mV以下，混悬剂呈絮凝状态；ζ-电位在50～60mV时，混悬剂呈反絮凝状态。

（2）ζ-电位测定的公式：可用电泳法测定混悬剂的ζ-电位，ζ-电位与微粒电泳速度的关系为

$$\zeta = 4\pi \frac{v\eta l}{\varepsilon E} \tag{3-21}$$

式（3-21）中，v为微粒电泳速度；η为混悬剂的黏度；l为电极间的距离；ε为介电常数；E为外加电场强度。测出微粒的电泳速度，即能计算出ζ-电位。

6. 流变学测定

（1）意义：评价混悬液的流变学性质，若为触变流动、塑性触变流动和假塑性触变流动，能有效的减缓混悬剂微粒的沉降速度。

（2）测定方法：主要是用旋转黏度计测定混悬液的流动曲线，由流动曲线的形状，确定混悬液的流动类型。

五、处方举例

例3-16：复方硫磺洗剂

【处方】

沉降硫磺	3.0g	硫酸锌	3.0g
樟脑醑	25.0ml	甲基纤维素	5.0g
甘油	10.0ml	纯化水	加至100.0ml

【制法】①取沉降硫磺置乳钵中，加甘油研磨成细腻糊状；②硫酸锌溶于20.0ml水中；③另将甲基纤维素用20.0ml水制成胶浆，在搅拌下缓缓加入乳钵中研匀，移入量器中；④搅拌下加入硫酸锌溶液，搅匀，在搅拌下以细流加入樟脑醑，加纯化水至全量，搅匀，即得。

【注解】樟脑醑为10%樟脑乙醇液，加入时应急剧搅拌，以免樟脑因溶剂改变而析出大颗粒。

例3-17：磺胺嘧啶混悬剂

【处方】

磺胺嘧啶	10.0g	氢氧化钠	1.6g
枸橼酸钠	5.0g	枸橼酸	2.9g
单糖浆	40.0ml	4%羟苯乙酯乙醇溶液	1.0ml
纯化水	加至100.0ml		

【制法】①将磺胺嘧啶混悬于20.0ml纯化水中，将氢氧化钠加适量纯化水溶解后缓缓加入磺胺嘧啶混悬液中，边加边搅拌，使磺胺嘧啶与氢氧化钠反应生成钠盐溶解；②另将枸橼酸钠与枸橼酸加适量纯化水溶解，过滤；③滤液缓缓加入上述磺胺嘧啶钠溶液中，不断搅拌，析出磺胺嘧啶；④最后加入单糖浆和羟苯乙酯乙醇溶液，加纯化水至全量100.0ml，搅匀，即得。

例3-18：醋酸可的松滴眼剂

【处方】

醋酸可的松	5.0g	聚山梨酯80	0.8g

羧甲基纤维素钠	2.0g	硼酸	20.0g
硝酸苯汞	0.02g	纯化水	加至 100.0ml

【制法】 ①将醋酸可的松溶于氯仿中，滤过，将氯仿溶液在搅拌下加至汽油中，加完后再搅拌30min，滤出结晶，120℃真空干燥，可得10μm以下微晶（占75%）；②取硝酸苯汞溶于处方量50%的纯化水中，加热至40～50℃，加入硼酸、聚山梨酯80使溶解，G3号垂熔漏斗过滤待用；③另将羧甲基纤维素钠溶于处方量30%的纯化水中，过滤后加热至80～90℃，加入醋酸可的松微晶搅匀，保温30min，冷却至40～50℃；④搅拌下加入硝酸苯汞等溶液，加纯化水至全量，搅匀，200目尼龙筛过滤两次，分装，封口，100℃流通蒸汽灭菌30min，即得。

【注解】 ①醋酸可的松微晶的粒径应在5～20μm，粒径过大易产生刺激性，降低疗效，甚至会损伤角膜；②羧甲基纤维素钠配液前需精制，不能加入阳离子型表面活性剂，因与羧甲基纤维素钠有配伍禁忌；③为防止结块，灭菌过程中应振摇，或采用旋转无菌设备，灭菌前后均应检查有无结块；④因氯化钠能使羧甲基纤维素钠黏度显著降低，促使结块沉降，改用2%的硼酸后，不仅改善降低黏度的缺点，且能减轻药液对眼黏膜的刺激性，本品pH值为4.5～7.0。

第9节 其他液体制剂及包装和贮存

一、其他液体制剂

根据给药途径不同分类的液体制剂，分别有特殊的要求，同一给药途径的液体制剂中又包括不同分散体系的制剂。

1. 洗剂

（1）洗剂的概念：洗剂（lotions）指专供涂抹、敷于皮肤的外用液体制剂。洗剂一般轻轻涂于皮肤或用纱布蘸取敷于皮肤上应用。

（2）洗剂的溶剂：洗剂的分散介质为水和乙醇。

（3）洗剂的类型：洗剂可分为溶液型、混悬型、乳剂型以及它们的混合型液体制剂，其中混悬型为多。

（4）洗剂的作用：洗剂有消毒、抗炎、止痒、收敛、保护等局部作用。混悬型洗剂中的水分或乙醇在皮肤上蒸发，有冷却和收缩血管的作用，能减轻急性炎症。混悬型洗剂中常加入甘油和高分子助悬剂，当分散介质蒸发后可形成保护膜，保护皮肤免受刺激，如水杨酸升汞洗剂、复方硫磺洗剂等。

2. 搽剂

（1）搽剂的概念：搽剂（liniments）系指专供揉搽皮肤表面用的液体制剂。搽剂也可涂于敷料上贴于患处，但不用于破损皮肤。

（2）搽剂的溶剂：用乙醇和油作分散介质。

（3）搽剂的类型：搽剂可为溶液型、混悬型、乳剂型液体制剂，乳剂型搽剂用肥皂为乳化剂，有润滑、促渗透作用，如复方地塞米松搽剂。

（4）搽剂的作用：搽剂有镇痛、收敛、保护、抗炎、杀菌、引赤、抗刺激等作用。①起镇痛、引赤、抗刺激作用的搽剂，多用乙醇为分散介质，使用时用力揉搽，可增加药物的渗透性；②起保护作用的搽剂多用油、液状石蜡为分散介质，搽用时有润滑作用，无刺激性。

3. 涂剂

（1）涂剂的概念：涂剂（paints）指用纱布、棉花蘸取后涂搽皮肤或口腔、喉部黏膜的液体制剂。

（2）涂剂的溶剂：大多数为消毒、抗炎药物的甘油溶液，也可用乙醇、植物油等作溶剂。

（3）涂剂的作用：甘油能使药物滞留于口腔、喉部的黏膜，有滋润作用，对喉头炎、扁桃体炎等均起辅助治疗作用，如复方碘涂剂。

4. 含漱剂

（1）含漱剂的概念：含漱剂（gargles）系指用于咽喉、口腔清洗的液体制剂。

（2）含漱剂的溶剂：一般用药物的水溶液，也可含少量甘油和乙醇。

（3）含漱剂的作用：用于口腔的清洗、去臭、防腐、收敛和抗炎，溶液中常加适量着色剂，以示外用漱口，不可咽下。有时发药量较大，可制成浓溶液发出，用时稀释，也可制成固体粉末，用时溶解。含漱剂要求微碱性，有利于除去口腔的微酸性分泌物、溶解黏液蛋白，如复方硼酸钠溶液。

5. 合剂

（1）合剂的概念：合剂（mixtures）系指以水为溶剂含有一种或一种以上药物成分的内服液体制剂，在临床上除滴剂外所有的内服液体制剂都属于合剂。

（2）合剂的溶剂：合剂中的溶剂，主要是水，合剂中的药物可以是化学药物，也可是中药材的提取物，有时为了溶解药物可加少量的乙醇。含有酊剂、醑剂、流浸膏剂等的合剂，制备时应缓慢加入以防止析出沉淀。

（3）合剂的类型：合剂可以是溶液型、混悬型、乳浊液型的液体制剂，如小儿止咳合剂、水合氯醛合剂、复方甘草合剂等。

口服液目前应用得较多，《中国药典》（2010年版）二部也收载了多种口服液。口服液必须是澄明溶液或允许含有极少量的一摇即散的沉淀物。口服液主要是以水为溶剂，少数口服液中含有一定量的乙醇。

（4）合剂的附加剂：合剂中可加入矫味剂、着色剂、香精等，以水为溶剂的合剂需加入防腐剂，必要时也可加入稳定剂。

6. 滴耳剂

（1）滴耳剂的概念：滴耳剂（ear drops）系指供滴入耳腔内的外用液体制剂。

（2）滴耳剂的溶剂：以水、乙醇、甘油为溶剂，也可用丙二醇、聚乙二醇等。乙醇为溶剂虽然有渗透性和杀菌作用，但有刺激性；以甘油为溶剂作用缓和、药效持久，有吸湿性，但渗透性较差。水作用缓和，但渗透性也差，所以滴耳剂常用混合溶剂。

（3）滴耳剂的作用：滴耳剂有消毒、止痒、收敛、抗炎、润滑作用。患慢性中耳炎，由于黏稠分泌物存在，使药物很难达到中耳部。制剂中加入溶菌酶、透明质酸酶等，能淡化分泌物、促进药物分散，加速肉芽组织再生。外耳道有炎症时，pH值在7.1～7.8，所以外耳道用滴耳剂最好为弱酸性。滴耳剂有复方硼酸滴耳液、水杨酸滴耳液、碳酸氢钠滴耳液等。

7. 滴鼻剂

（1）滴鼻剂的概念：滴鼻剂（nasal drops）系指专供滴入鼻腔内使用的液体制剂。

（2）滴鼻剂的溶剂：以水、丙二醇、液状石蜡、植物油为溶剂。

（3）滴鼻剂的类型：多制成溶液剂，但也有制成混悬剂、乳剂使用的。①鼻用水溶液容易与鼻腔内分泌液混合，容易分布于鼻腔黏膜表面，但维持药效短。为促进吸收、防止黏膜水肿，应

适当调节渗透压、pH和黏度；②油溶液刺激性小，作用持久，但不与鼻腔黏液混合；③正常人鼻腔液pH值一般为5.5～6.5，炎症病变时，则呈碱性，有时高达9，易使细菌繁殖，影响鼻腔内分泌物的溶菌作用以及纤毛的正常运动，所以碱性滴鼻剂不宜经常使用；④滴鼻剂以溶液剂为宜，混悬剂和乳剂易堵塞鼻孔，引起呼吸不畅；⑤滴鼻剂pH值应为5.5～7.5，应与鼻黏液等渗，不改变鼻黏液的正常黏度，不影响纤毛运动和分泌液离子组成，如复方泼尼松龙滴鼻剂、盐酸麻黄碱滴鼻剂等。

8. 滴牙剂

（1）滴牙剂的概念：滴牙剂（tooth drops）系指用于局部牙孔的液体制剂。

（2）滴牙剂的作用：滴牙剂中药物浓度大，往往不用溶剂或用少量溶剂稀释。因其刺激性、毒性很大，应用时不能直接接触黏膜。滴牙剂由医护人员直接用于患者的牙病治疗，如牙痛水。

9. 灌肠剂

（1）灌肠剂的概念：灌肠剂（clysters）系指经肛门灌入直肠使用的液体制剂。

（2）灌肠剂的类型：按用药目的分为3类：

1）泻下灌肠剂：是以清除粪便、降低肠压、使肠道恢复正常功能为目的使用的液体制剂，如生理盐水、5%软肥皂溶液、1%碳酸氢钠溶液、50%甘油溶液等。

2）含药灌肠剂：含药灌肠剂指在直肠起局部作用或吸收发挥全身作用的药物液体制剂。局部可起收敛作用，吸收可产生兴奋或镇静作用。药物在胃内易破坏、对胃有刺激性、因恶心呕吐不能口服给药的患者，可灌肠给药。灌肠剂可加入增稠剂以延长在直肠的保留时间，如0.1%醋酸、10%水合氯醛、0.1%～0.5%鞣酸、25%～33%硫酸镁等。

3）营养灌肠剂：系指患者不能经口摄取营养而应用的含有营养成分的液体制剂。这类制剂须在直肠保留较长时间以利于药物吸收，可以是溶液剂，也可是乳剂，如5%葡萄糖溶液。

10. 灌洗剂

（1）灌洗剂的概念：灌洗剂（irrigations）主要是指清洗阴道、尿道的液体制剂，洗胃用的液体制剂亦属灌洗剂。

（2）灌洗剂的作用：主要用于黏膜部位的清洗或洗除某些病理异物等。灌洗剂具有防腐、收敛、清洁等作用。一般用药物低浓度水溶液，多在临用前新配制，使用时应加热至体温。

二、液体制剂的包装和贮存

液体制剂的包装关系到产品的质量、运输和贮存。液体制剂体积大，稳定性较其他制剂差，液体制剂如果包装不当，在运输和贮存过程中会发生变质，因此包装容器的材料选择、容器的种类、形状以及封闭的严密性等都极为重要。液体制剂的包装材料应符合要求，不与药物发生作用，不改变药物的理化性质及疗效，尽量减少和防止外界因素的影响，坚固耐用、体轻，外形适宜、美观，便于运输、贮存、携带和使用。

液体制剂的包装材料包括：容器（玻璃瓶、塑料瓶等）、瓶塞（软木塞、橡胶塞、塑料塞）、瓶盖（塑料盖、金属盖）、标签、说明书、纸盒、纸箱、木箱等。

液体制剂包装瓶上应贴有标签。医院液体制剂的投药瓶上应贴不同颜色的标签，习惯上内服液体制剂的标签为白底蓝字或黑字，外用液体制剂的标签为白底红字或黄字。某种大批量生产的液体制剂可特殊设计专用标签。液体制剂特别是以水为溶剂的液体制剂，在贮存期间极易水解和染菌，使其变质。流通性的液体制剂应注意采取有效的防腐措施，并应密闭贮存于阴凉干燥处。医院液体制剂应尽量减小生产批量，缩短存放时间，有利于保证液体制剂的质量。

学习重点

液体制剂通常是将药物（固体或液体），以不同的分散方式（溶解、胶溶、乳化或混悬）和不同的分散程度（分子、离子、胶体、液滴或微粒状态）分散在适宜的分散介质中制成的液体分散体系；液体制剂按分散系统分类分为均相（包括低分子溶液剂、高分子溶液剂）和非均相液体制剂（溶胶剂、混悬剂和乳剂）；液体制剂常用的溶剂分为极性溶剂（纯化水、甘油、二甲基亚砜）、半极性溶剂（乙醇、丙二醇、聚乙二醇）和非极性溶剂（植物油、液状石蜡、乙酸乙酯）。分子中同时具有亲水基团和亲油基团，具有很强的表面活性，能使液体的表面张力显著下降的物质，称为表面活性剂。根据分子组成特点和极性基团的解离特点，将表面活性剂分为离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂。根据离子型表面活性剂所带电荷，又可分为阳离子型表面活性剂、阴离子型表面活性剂和两性离子型表面活性剂。表面活性剂的性质主要有临界胶束浓度、亲水亲油平衡值、克氏点、昙点；表面活性剂常用做增溶剂、乳化剂、润湿剂、起泡剂、消泡剂、去污剂、消毒剂或杀菌剂等。增加药物溶解度的方法有制成可溶性盐、引入亲水基团、应用助溶剂、使用潜溶剂、加入增溶剂。乳浊液型液体制剂简称乳剂，系指互不相溶的两相液体混合，其中一相液体以液滴状态分散于另一相液体中形成的非均相的液体制剂；乳化剂的种类包括表面活性剂类乳化剂、天然乳化剂、固体微粒类乳化剂和辅助乳化剂。乳剂属热力学不稳定的非均相的分散体系，乳剂可分层、絮凝、转相、酸败、合并与破裂；乳剂的制备方法有干胶法、湿胶法、新生皂法、两相交替加入法、机械法。混悬剂存在物理稳定性问题主要有混悬微粒的沉降、微粒的荷电与水化、絮凝与反絮凝、结晶增长与转型和分散相的浓度和温度；混悬剂的稳定剂包括助悬剂、润湿剂、絮凝剂和反絮凝剂等；混悬剂的制备分为分散法和凝聚法。

思　考　题

1. 增加药物溶解度的方法有哪些？
2. 乳剂的形成条件是什么？
3. 乳剂中药物的加入方法有哪些？
4. 乳剂的不稳定性表现在哪些方面？
5. 药物在什么条件下可制成混悬剂？
6. 混悬剂的物理稳定性与哪些因素有关？

（田　燕）

第4章 注射剂与滴眼剂

学习要求

1. 掌握灭菌与无菌操作技术、洁净室净化技术；注射剂的制备及质量检查；等渗调节计算方法；热原的概念、特点及除去方法；输液的分类、主要存在问题及解决方法。

2. 熟悉注射用水的制备方法及输液的质量检查；典型注射剂处方、输液处方与制备工艺；滴眼剂的质量要求；眼用液体制剂的制备。

3. 了解注射剂中附加剂的种类及应用；F_0值的含义及应用；注射用油的要求；冷冻干燥技术。

第1节 概 述

一、无菌制剂与限菌制剂的概念与分类

《中国药典》(2010年版）将药物制剂分为无菌制剂（规定无菌制剂）和限菌制剂（即非规定无菌制剂)。前者要求不得检出活菌，后者是限制染菌的种类与数量。

1. 无菌制剂的概念 无菌制剂指不含任何活的微生物的制剂。此类制剂具有无菌、无热原、无不溶性微粒和高纯度等特性。

无菌制剂按生产工艺不同可分为最终灭菌制剂（又称灭菌制剂，指在完成内包装工艺生产过程最终采取一个可靠的灭菌措施）和非最终灭菌制剂（无菌操作生产，是在完成内包装生产工艺之前始终未采取单独的灭菌措施)。

2. 限菌制剂的概念 限菌制剂指允许一定限量的微生物存在，但不得有规定控制菌存在的药物制剂。如口服给药制剂要求每1克或1毫升不得检出大肠埃希菌，细菌数每1克不得超过1000个等。

3. 无菌制剂的分类 按给药途径及特点将无菌制剂分为以下几类：① 注射用制剂：包括注射剂、输液、注射用无菌粉末等；② 创面用制剂：包括溃疡、烧伤及外伤用溶液剂、软膏剂和气雾剂等；③ 手术用制剂：包括止血海绵剂和骨蜡、用于伤口或手术后切口的冲洗液和透析液等；④ 眼用制剂：包括滴眼剂、眼用膜剂、眼用软膏剂和凝胶剂等；⑤ 植入性制剂：包括植入片等。

二、注射剂的概念、特点及分类

1. 注射剂的概念 注射剂（injections）指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供注入体内的溶

液、乳状液、混悬液、供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末及浓溶液的无菌制剂。

注射剂由于其具有独特的优点，目前已发展成为一种临床应用最广泛的剂型之一，注射给药已成为一种不可替代的给药途径。

2. 注射剂的特点

（1）注射剂的优点

1）药效迅速，作用可靠：注射剂可直接注入人体组织或血管，吸收快，作用迅速，注射剂由于不经过胃肠道吸收，故不受消化液及食物的影响，剂量准确，易于控制，疗效可靠。

2）适于不宜口服的药物：一些药物易被消化液破坏，对胃肠道有刺激性或不易被胃肠道吸收，如青霉素、胰岛素、某些酶、蛋白类药物可被消化液破坏，链霉素口服不易吸收，制成注射剂，可以保证其疗效的发挥。

3）适于不能口服给药的患者：对于临床上不能吞咽、昏迷、肠梗阻等患者和手术后需要禁食的患者，采用注射给药是非常有效的途径；对严重外伤、烧伤、烫伤、冻伤、器官移植及严重消化道功能障碍等患者静脉输注高能营养静脉乳或全静脉营养输液，对挽救和维持患者生命非常有效。

4）可以发挥局部定位作用：如局部注射麻醉药物，可产生局部定位麻醉作用；关节内等穴位注射能起到润滑关节及特有的治疗作用。

（2）注射剂的缺点

1）使用不便，注射疼痛：注射剂一般不能自行使用，需由临床技术熟练的专门人员操作给药。

2）生产设备条件要求高：注射剂制造过程复杂，设备、环境等要求严格，技术手段先进，所以费用较大，价格较高。

3. 注射剂的分类

（1）根据临床用途不同分类：注射剂可分为小体积注射剂、输液剂、注射用粉针剂及注射用浓溶液 4 种。由于注射剂直接注入人体内部，因此对注射剂原料药及注射用溶剂、附加剂和容器的质量、稳定性和安全性要求都非常严格。目前国内外对注射剂的研究多集中在“靶向和缓控释”领域，有广阔的发展前景。脂质体、微球、微囊、无针注射剂等新型注射给药系统也已在临床广为应用。

（2）根据分散系统不同分类：注射剂可分为溶液型、混悬型、乳状液型注射剂及临用前配成液体的注射用无菌粉末（表 4-1）。

表 4-1　注射剂的类型及实例

注射剂类型	特　点	实　例
溶液型注射剂	水中或油中溶解且稳定的药物，包括药物的水溶液和油溶液	氨茶碱注射液、西咪替丁注射剂、地高辛注射液、清开灵注射液等
乳状液型注射剂	水不溶性液体药物，根据需要可制成乳剂型注射液	静脉营养脂肪乳注射液等
混悬型注射剂	难溶性或要求延长药效的药物，可制成水或油的混悬液	醋酸地塞米松注射液、精蛋白锌胰岛素注射液、喜树碱静脉注射液等
注射用无菌粉末	对湿热不稳定的药物，可制成注射用无菌粉末	注射用头孢哌酮钠、注射用重组人生长激素、注射用尿激酶、注射用双黄连（冻干）等

三、注射剂的给药途径与质量要求

1. 注射剂的给药途径　注射剂的给药途径主要有静脉注射、肌内注射、皮内注射、皮下注射、

穴位注射、脊椎腔注射、动脉内注射（化疗、造影用）等 7 种。注射剂给药途径及用途见图 4-1 及表 4-2。

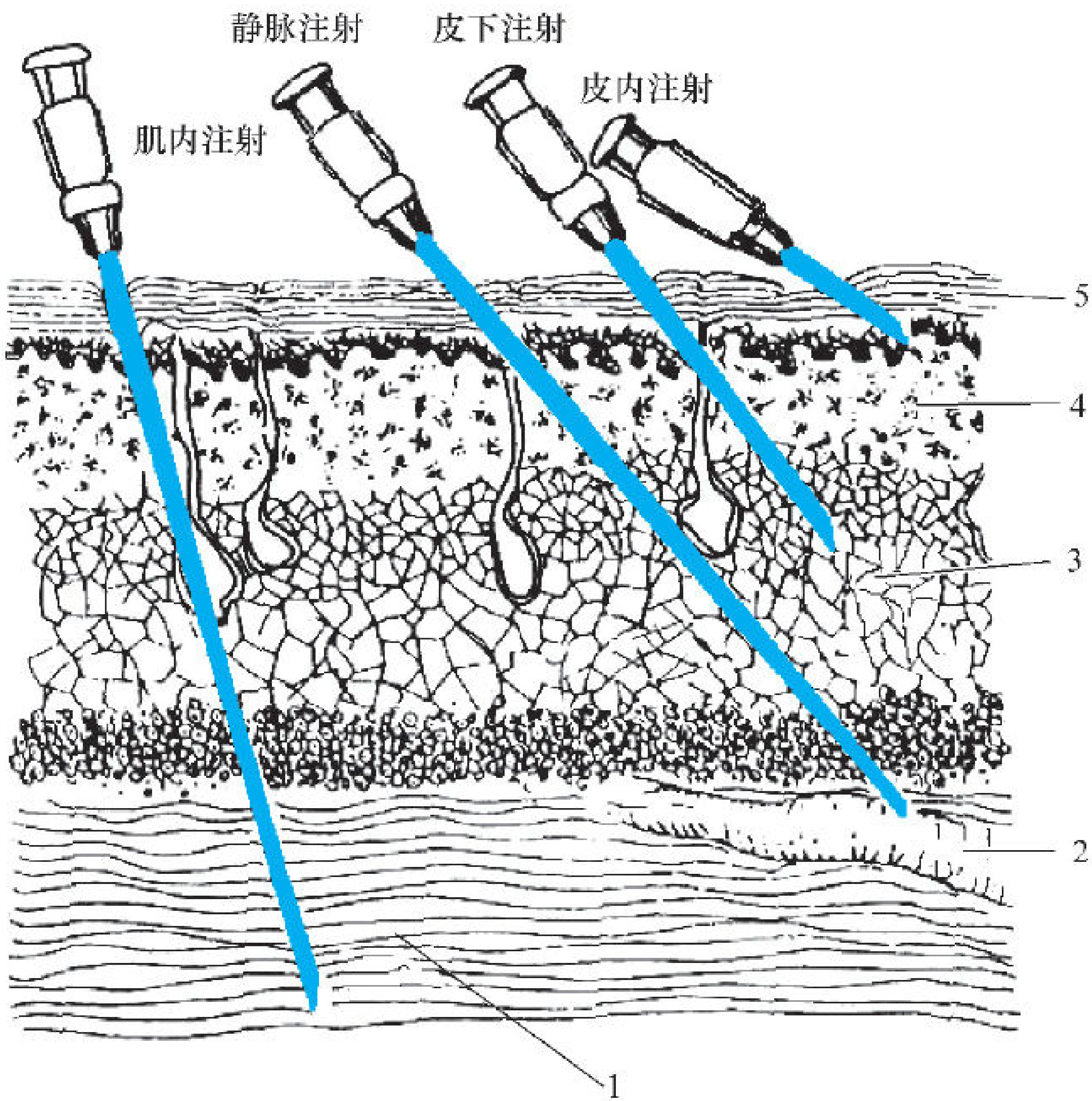


图 4-1　注射剂给药途径示意图

1. 肌肉；2. 静脉；3. 皮下组织；4. 真皮；5. 表皮

表 4-2　注射剂的给药途径及用途

给药途径	注射部位及注射量	要求或用途
皮内注射	注射于表皮与真皮之间，一次注射量在 0.2ml 以下，以水溶液为主	常用于过敏性试验或疾病诊断，如青霉素皮试液、旧结核菌素（OT）稀释液等
皮下注射	注射于真皮与肌肉之间，一般剂量为 1～2ml，药物吸收速度稍慢	皮下注射剂主要是水溶液，具有刺激性的药物混悬液，一般不宜作皮下注射
肌内注射	注射于肌肉组织中，一次剂量为 5ml 以下	预防接种、疾病治疗等
静脉注射	分静脉推注和静脉滴注，前者用量小，一般 5～50ml，后者用量大，多至数千毫升	疾病治疗等
脊椎腔注射	注入脊椎四周蛛网膜下隙内，一次剂量一般不得超过 10ml	必须等渗且不得加抑菌剂，pH 值宜在 5.0～8.0，注入时应缓慢，用于疾病治疗等
动脉内注射	注入目标动脉末端	化疗、造影用
其他	包括心内注射、关节内注射、穴位注射以及鞘内注射等	局部治疗、润滑、麻醉

2. 注射剂的质量要求

（1）可见异物和不溶性微粒：在规定的条件下检查，不得有肉眼可见的浑浊或异物，溶液型注射剂应澄明。溶液型静脉用注射剂、注射用无菌粉末及注射用浓溶液在可见异物检查合格后，还应检查不溶性微粒的大小和数量，混悬型注射剂不得用于静脉及椎管注射，除另有规定外，药物粒度应控制在 15μm 以下，静脉用乳状液注射剂 90%粒子应在 1μm 以下。

（2）无菌：注射剂中不得含有任何活的微生物。无论灭菌制剂还是无菌操作生产的制剂，都必须符合《中国药典》(2010 年版）关于注射剂无菌检查的要求。

（3）无热原：无热原是注射剂的重要质量指标，特别是供静脉及脊椎腔注射的制剂，均需按照《中国药典》(2010 年版）细菌内毒素检测法（附录Ⅺ E）或热原检查法（附录Ⅺ D）检查，并符合规定。

（4）安全性：注射剂不应引起组织的刺激性或发生毒性反应，特别是非水溶剂及附加剂，必须经过必要的动物试验，以确保安全。

（5）渗透压：注射剂的渗透压应与血浆的渗透压相等或接近，供静脉注射的大剂量注射剂还应与血浆等张。

（6）pH 值：注射剂的 pH 值应与血液 pH 值相等或接近（血液 pH 值约 7.4），注射剂 pH 值一般控制在 4～9 的范围内。

（7）稳定性：通常注射剂的溶剂为注射用水，因此制剂的稳定性尤为重要，注射剂必须具有一定的物理、化学及生物学稳定性，以确保产品在运输、贮存、使用过程中安全有效。

（8）降压物质：一些注射液，如复方氨基酸注射液，其降压物质必须符合《中国药典》规定，确保安全。

第 2 节 注射剂的溶剂与附加剂

注射剂主要由药物、溶剂、附加剂及特制的容器所组成。《中国药典》(2010 年版）制剂通则规定注射剂的溶剂有水性溶剂（主要为注射用水）、非水性溶剂（注射用油及注射用非水溶剂）。

一、注射剂的溶剂

水是人类赖以生存的物质，也是药品生产不可缺少的重要辅料。制药工业中所用的水，特别是制备注射剂所用水的质量，直接影响制剂的质量，因此它必须同药品生产的其他原辅料一样，达到药典规定的质量标准。各国药典对制药用水均有严格要求。

（一）制药用水

《中国药典》(2010 年版）收载的制药用水包括饮用水、纯化水、注射用水及灭菌注射用水。

1. 饮用水　饮用水（drinking water）又称原水，为天然水经净化处理所得的水，其质量必须符合现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》。饮用水可作为药材净制时漂洗、制药用具的粗洗用水。除另有规定外，也可作为饮片的提取溶剂。

2. 纯化水　纯化水（purified water）为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制备的制药用水。不含任何附加剂，其质量应符合纯化水项下的规定。

纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；可为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用；可用做口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂；非灭菌制剂用器具的精洗用水；也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶液。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

3. 注射用水　注射用水（water for injection）为纯化水经蒸馏所得的水，应符合细菌内毒素试验要求。注射用水必须在防止细菌内毒素产生的设计条件下生产、贮藏及分装，其质量应符合注射用水项下的规定。注射用水可作为配制注射剂、滴眼液等的溶剂或稀释剂及容器的精洗。

4. 灭菌注射用水　灭菌注射用水（sterile water for injection）为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得，不含任何添加剂。主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂，其质量应符

合灭菌注射用水项下的规定。灭菌注射用水灌装规格应适应临床需要，避免大规格、多次使用造成的污染。

（二）注射用水

1. 制备注射用水的工艺流程 如图4-2所示。

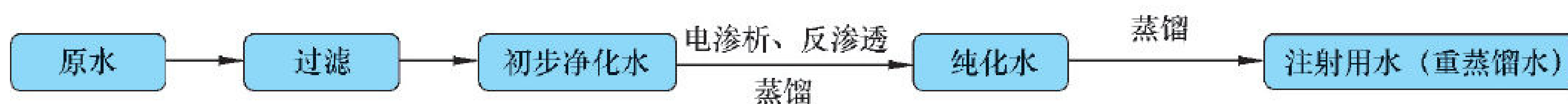


图4-2 制备注射用水的工艺流程

2. 原水的处理 天然条件下的水在自然界的循环过程中，通过不断与空气、地表、地层接触及对岩石与土壤的溶解等作用而被污染，含有各种杂质，经一定净化处理后得到饮用水，但仍无法达到制药用水的要求，因此要对饮用水（原水）进一步净化，处理的第一步是过滤，得到初步净化水。

（1）原水中需要去除的杂质

1）悬浮物：藻类与原生动物、泥沙和黏土、细菌、不溶性物质等。

2）已溶解物质：盐类物质（主要是钠、钙、镁、锰、汞盐）、气体（在水中，气体主要为二氧化碳、硫化物和有机物分解气体）和胶体物质（包括溶胶体和高分子化合物）。

（2）过滤介质：介质可用石英砂、锰砂、活性炭等，制药厂通常采用大型不锈钢过滤罐（内填充过滤介质）。

（3）过滤器

1）石英砂、锰砂过滤器：过滤器内填充精制滤料（如石英砂），当原水自上而下流经滤层时，水中的悬浮物及黏胶质颗粒被吸附去除，从而使原水的浊度降低。工作一定时间进行反洗以除去吸附杂质。特点是自动化程度高、运行、反洗、正洗各过程全自动控制，占地面积小，无腐蚀。

2）活性炭过滤器：一般采用果壳活性炭或柱状活性炭，能进一步去除水中悬浮物及余氯，保证反渗透膜正常使用，它具有很多特殊功效，可以脱色、脱氯，去除有机物（BOD、COD）、有机氯，去氨氮和亚硝酸盐，去除水中部分有毒物质。一般作为前期处理，提高后续系统的使用寿命和出水质量，在水处理领域中占有相当重要的地位，是水深度处理中不可缺少的工艺。

3. 电渗析法

（1）电渗析法的概念：电渗析法（electrodialysis，ED）是在外加电场及选择性透过膜作用下将初步净化水制备成纯化水的方法。

（2）电渗析法的原理：是利用在外电场作用下原水中的离子定向迁移及交换膜的选择性通过作用而制备纯化水。如图4-3所示，在外加电场的作用下4室中的阴离子透过阴离子交换膜向左移动到3室，而4室中的阳离子则透过阳离子交换膜向右移动到5室，同理2、4、6室阴阳离子逐渐减少成为纯水室，将它们并联起来，就得到纯水，这就是电渗析法除离子（脱盐）制备纯化水的原理。但电渗析法耗能大，目前生产中应用较少。

4. 反渗透法

（1）渗透的概念：在U型管内用一半透膜将纯水和盐溶液隔开，纯水会透过半透膜扩散到盐溶液一侧，这一过程叫渗透。发生渗透的原因是盐溶液渗透压较纯水高，因此渗透过程可自发进行。

（2）反渗透的概念：若开始时在盐溶液上施加一个大于此盐溶液渗透压的压力，则盐溶液中的水将会向纯水方向流动，这一过程叫反渗透。反渗透的结果使水从盐水中分离出来而制得纯化水

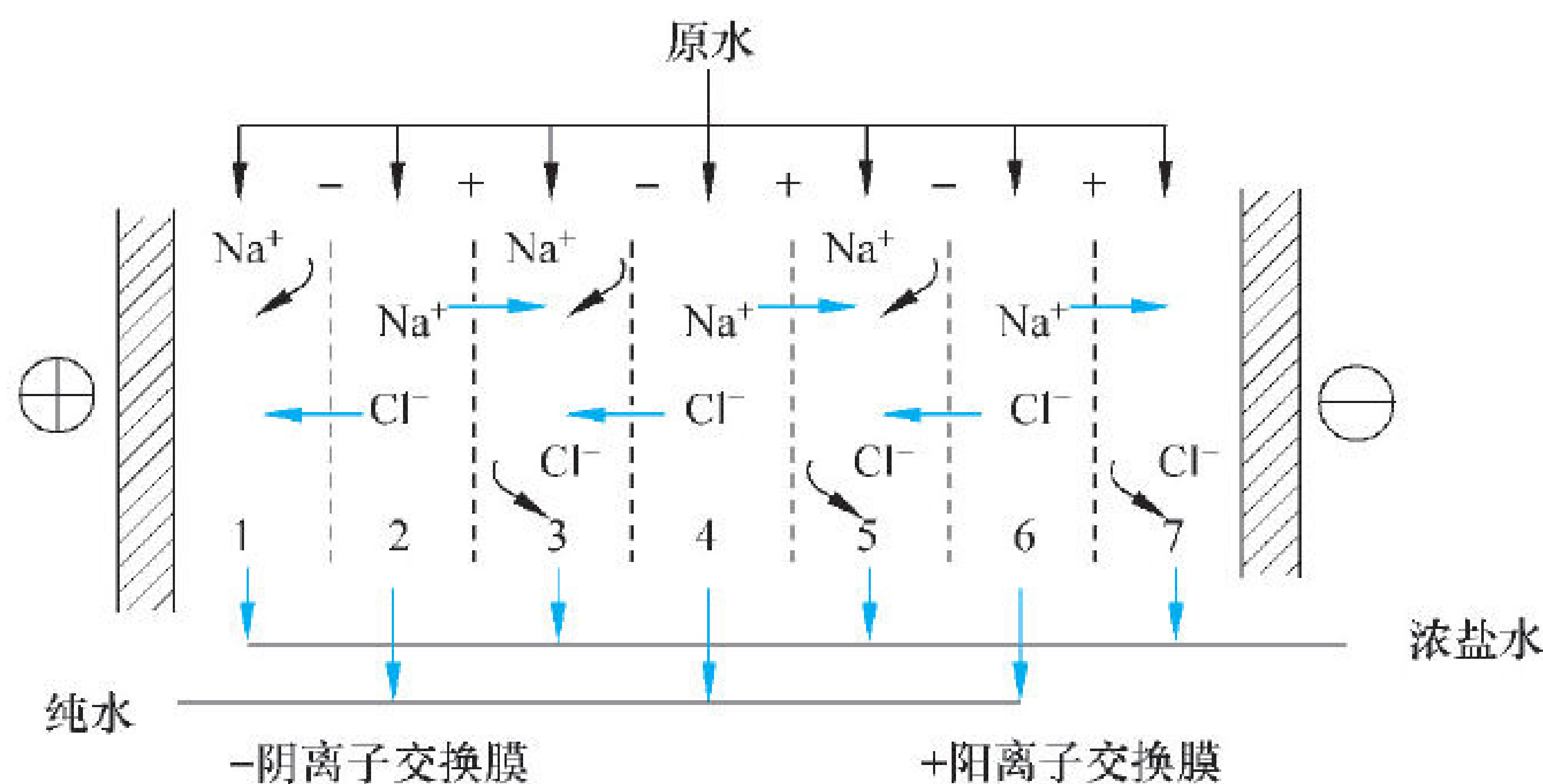


图 4-3　电渗析法制备纯化水原理示意图

（图 4-4），反渗透法（reverse osmosis method）是制药企业目前常用的纯化水制备方法。

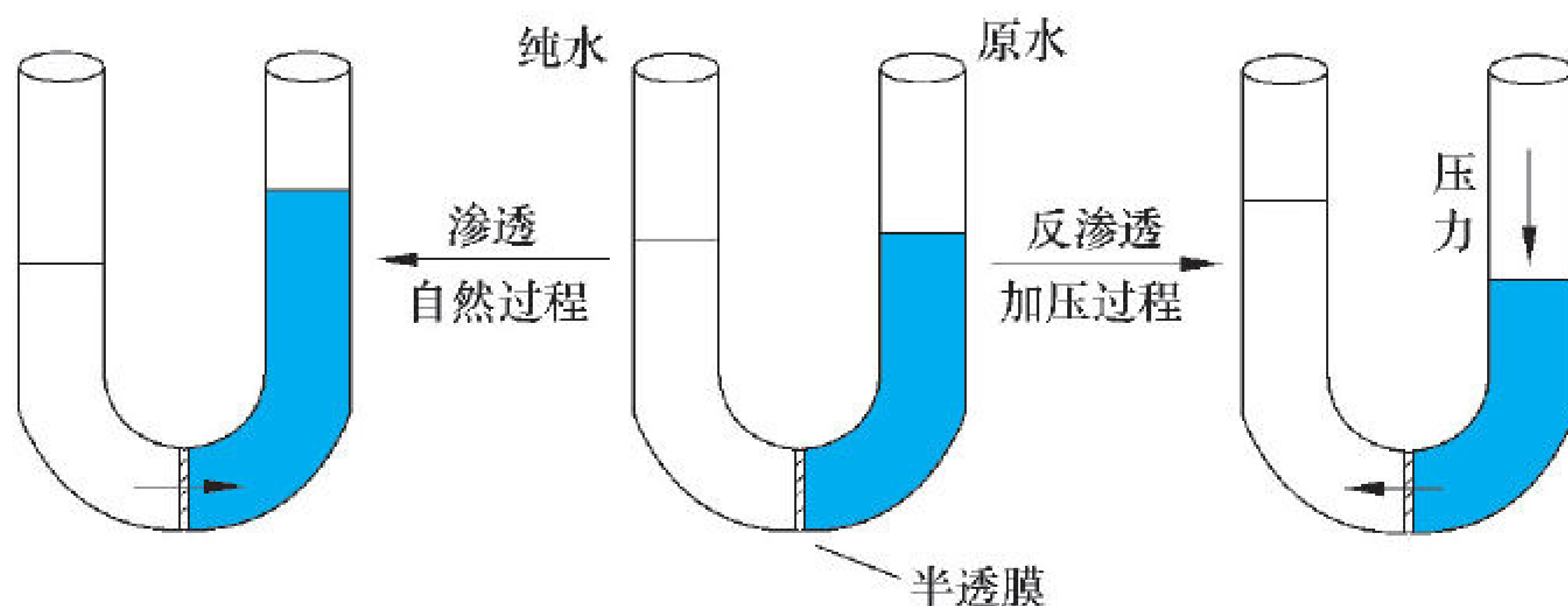


图 4-4　反渗透法制备纯化水原理示意图

5. 离子交换法

（1）离子交换法的概念：离子交换法（ion-exchange method）是用离子交换树脂除去原水中阴阳离子（也可除去部分细菌和热原）而制得纯化水的方法。

（2）工艺流程：如图 4-5 所示。



图 4-5　离子交换法制备纯化水的工艺流程

常用的阳离子交换树脂为#732 苯乙烯强酸型（氢型：$RSO_3^- H^+$），阴离子交换树脂为#717 苯乙烯强碱型［氢氧型：$RN^+ (CH_3)_3OH^-$］。

在阳树脂后加一脱气塔，目的是将经过阳树脂产生的二氧化碳除去，以减轻阴离子树脂的负担。当交换水质量不合格时需用酸碱对树脂进行再生，由于树脂再生时酸碱处理复杂费时且污染腐蚀地面，因此离子交换法目前在制药企业已很少使用。

6. 蒸馏法

（1）塔式蒸馏水器

1）结构：主要包括蒸发锅、隔沫装置和冷凝器 3 部分（图 4-6）。

2）原理：在蒸发锅中加入纯化水，纯化水被加热蛇管加热汽化（加热蛇管中的蒸汽由锅炉供应），经由中性玻璃管及挡板组成的隔沫装置去除未汽化的液滴后，被第一冷凝器冷凝成水滴，汇入环式收集器凹槽中，经第二冷凝器进一步冷凝后收集备用。锅炉供给的蒸汽进入加热蛇管进行

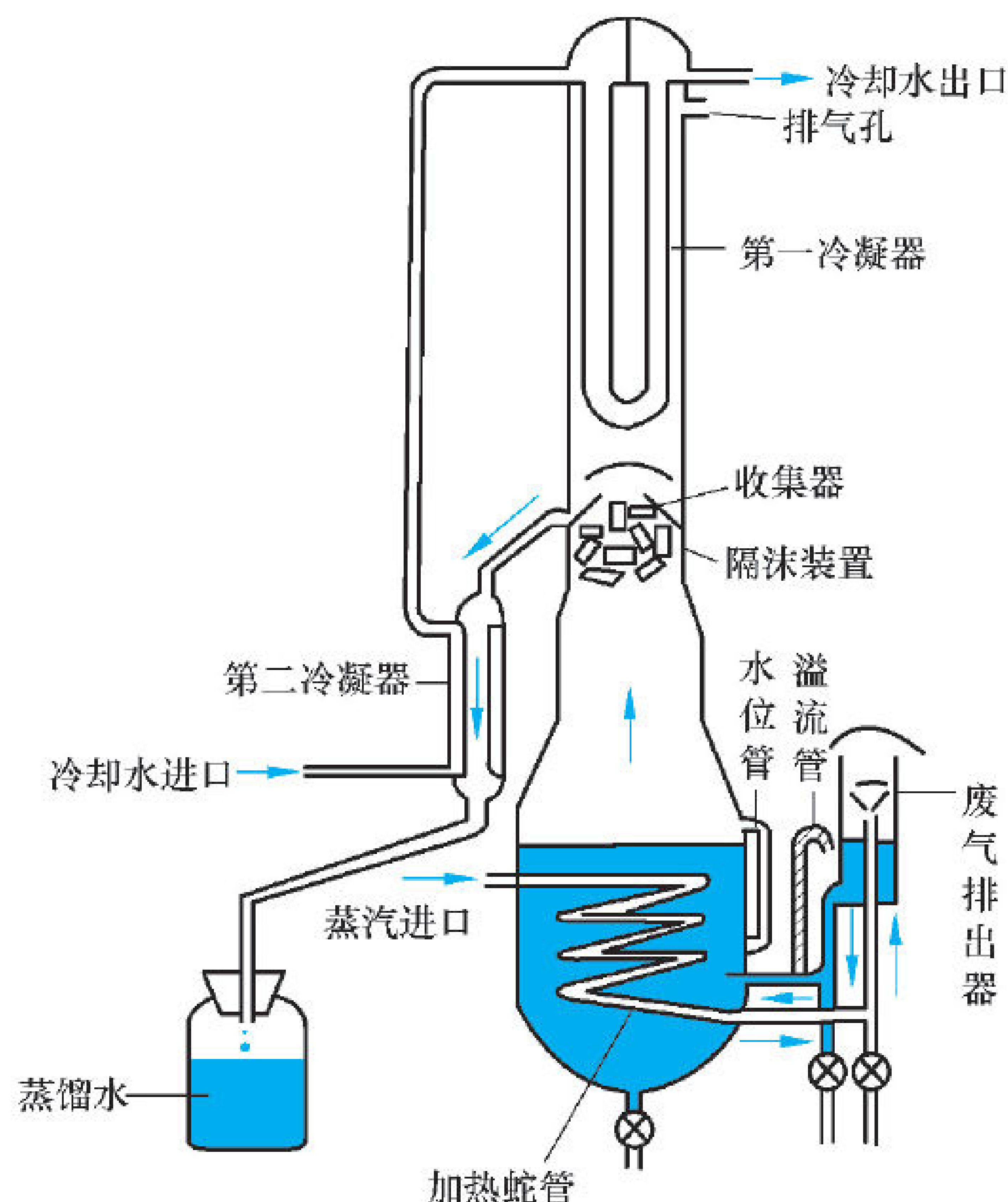


图 4-6 塔式蒸馏水器示意图

热交换，使锅内水加热的同时本身变成回气水进入废气排除器中，未冷凝气及废气（二氧化碳、氨等）从废气排除器的小孔排出，回气水流入蒸发锅补充已蒸发的水量，过量的水由溢流管排出。

3）特点：小量生产一般用塔式蒸馏水器，但本法耗能大，效率低。

（2）多效式蒸馏水器

1）结构：多效蒸馏水器是制药企业目前推广使用的新型制水设备，主要由蒸馏塔、冷凝器及控制元件组成，其结构见图 4-7。

2）原理：五效蒸馏水器的工作原理：以纯化水（进料水）作为冷凝水进入冷凝器，被从塔 5 进来的蒸汽预热后，再依次通过塔 4、塔 3、塔 2 及塔 1 上部的盘管而进入 1 级塔，这时进料水温度可达 130℃或更高。在 1 级塔内，进料水被高压蒸汽（165℃）进一步加热，部分迅速蒸发，蒸发的蒸汽进入 2 级塔作为 2 级塔的热源，高压蒸汽被冷凝后由器底排除。在 2 级塔内，由 1 级塔进入的蒸汽将 2 级塔的进料水蒸发而本身冷凝为蒸馏水，2 级塔的进料水由 1 级塔经压力供给，3 级、4 级和 5 级塔经历同样的过程。最后，由 2、3、4、5 级塔产生的蒸馏水加上 5 级塔的蒸汽被第一及第二冷凝器冷凝后得到的蒸馏水（80℃）均汇集于收集器即成为注射用水，多效蒸馏水器的产量可达 $6t \cdot h^{-1}$。

3）特点：本法的特点是耗能低，产量高，可自动控制，适于大量生产。

7. 注射用水综合制备方法 制药企业可根据水质状况采用综合制备方法。

注射用水综合制备的工艺流程见图 4-8。

（三）注射用油

1. 注射用油的种类 难溶性药物或为了制备药物的长效注射剂可选用注射用油做溶剂，《中国药典》（2010 年版）收载的注射用油（oil for injection）为注射用大豆油。大豆油是一种植物油，由各种脂肪酸的甘油酯组成，用酸值、皂化值及碘值来评定其质量。

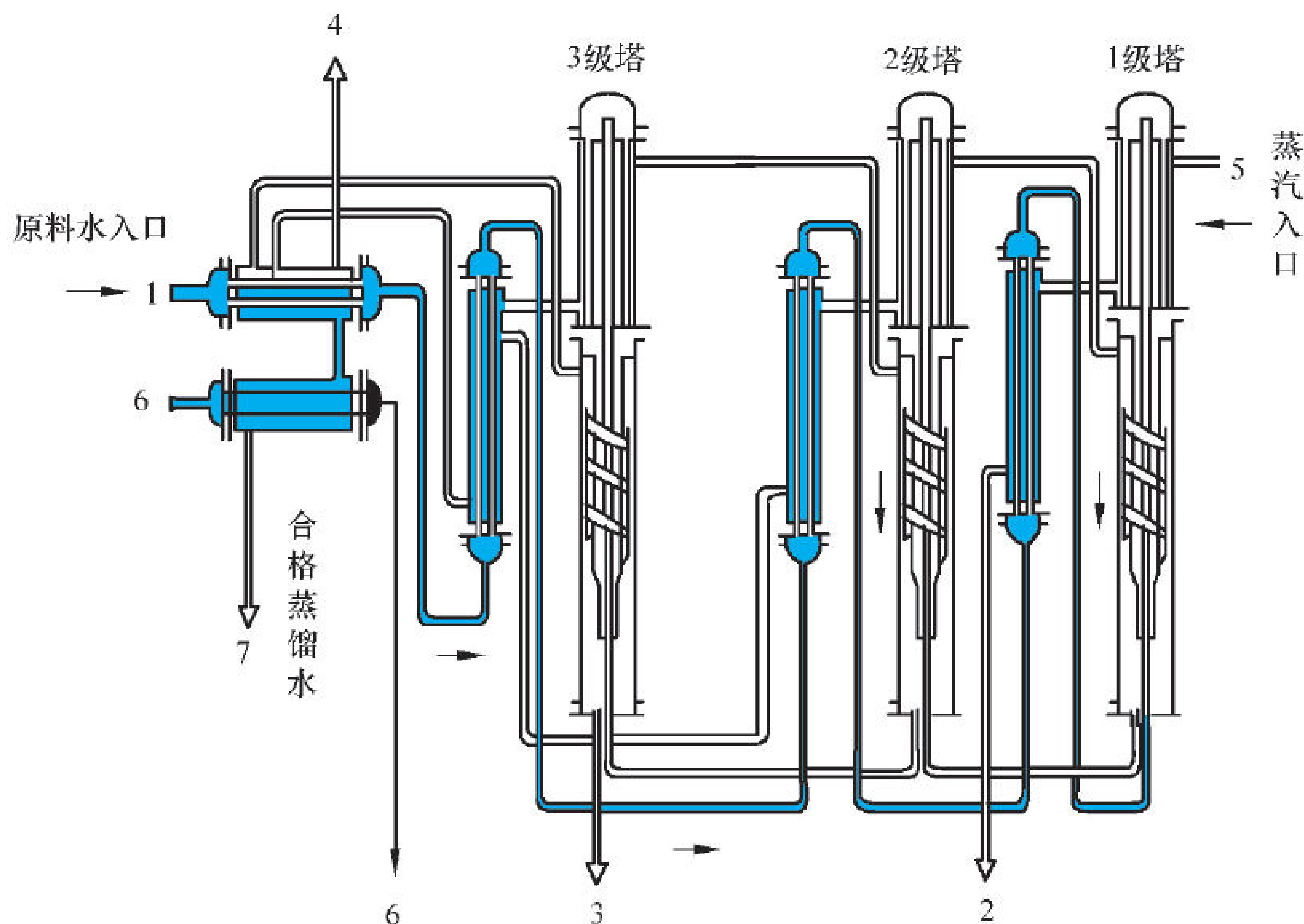


图 4-7　多效蒸馏水器示意图

1. 原料水入口；2. 凝结水排放；3. 浓缩水排放；4. 不凝气体排放；
5. 蒸汽入口；6. 冷却水入口；7. 合格蒸馏水出口

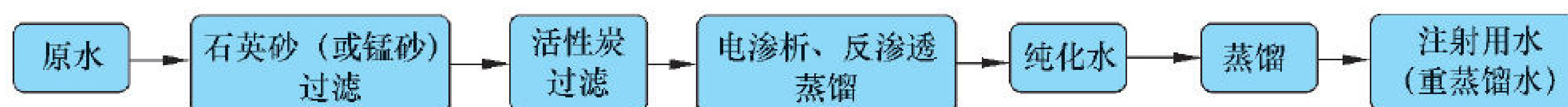


图 4-8　综合法制备注射用水的工艺流程

2. 注射用油的评定指标

（1）酸值：不仅说明油中游离脂肪酸的多少而且反映油酸败的程度，酸值高表示油脂酸败严重，酸败的油产生低分子量的醛、酮等物质，能引起注射的刺激性，同时也影响药物稳定性。

（2）碘值：说明油中不饱和键的多少，碘值高不饱和键多，表明油易氧化酸败，不适合注射用。

（3）皂化值：表示油中游离脂肪酸及结合成酯的脂肪酸的总量，以反映油的种类与纯度。

3. 注射用油的质量要求　《中国药典》（2010 年版）二部规定注射用大豆油为淡黄色的澄明液体，无臭；相对密度为 0.916～0.922，酸值不大于 0.1，碘值为 126～140，皂化值为 188～195。

4. 注射用油的精制　一般的植物油含有少量游离脂肪酸、各种色素和植物蛋白等，在贮存过程中受光线、空气和微生物影响易引起酸败变质，不能供注射用，必须进行精制。精制过程包括皂化、脱色除臭、脱水及灭菌 4 步。

（1）皂化：加入氢氧化钠溶液中和油中游离脂肪酸，在 60～70℃皂化反应完全后，静置使形成的肥皂沉降并进行过滤去皂，最后用水洗涤过量的氢氧化钠。

（2）脱色除臭：于 80～90℃搅拌下加入白陶土及活性炭并继续搅拌一段时间，然后过滤。

（3）脱水：用 $CaCl_2$ 除去洗涤时混入的少量的水。

（4）灭菌：用 150℃干热灭菌 1～2h。灭菌后冷却至适宜温度（一般 60～80℃）即可配制、过

滤，配制时油温不宜过低，否则黏度增大，不易过滤。

5. 其他注射用油　注射用油除大豆油外还可用麻油及茶油。注射用油应贮于避光密闭洁净容器中，避免与日光、空气接触，还可考虑加入没食子酸丙酯、维生素 E 等抗氧剂。以油为溶剂的注射液中还可加入其他的辅助溶剂，如苯甲酸苄酯，借助其使某些不溶于油的药物在油中溶解，二巯丙醇注射液中含苯甲酸苄酯，不仅增加药物溶解度而且可增加其稳定性。

《中国药典》(2010 年版）收载的用植物油做溶剂的注射液品种有黄体酮注射液、丙酸睾酮注射液、苯丙酸诺龙注射液、维生素 D_2 注射液、维生素 D_3 注射液、癸氟奋乃静注射液、维生素 E 注射液等。

（四）注射用非水溶剂

1. 非水溶剂的要求　水是人体必须生理物质，无毒副作用，是注射剂中最常用的溶剂，但为增加药物溶解度或稳定性，常加入一种或多种非水溶剂。这些溶剂，应具有低毒性及低刺激性，高稳定性及高沸点（以便进行加热灭菌），并且在较宽的温度范围内黏度应较低，以利于配制与纯化处理。

2. 常用的非水溶剂

（1）乙醇（alcohol）：① 能与水、甘油及挥发油以任意比例混合；② 可供肌内或静脉注射，浓度可高达 50%，如氢化可的松注射液、苯巴比妥钠注射液中均含一定量的乙醇，但浓度超过 10%肌内注射时有疼痛感，静脉注射时可产生溶血等副作用；③ 毒性：静脉注射时小白鼠的 LD50 为 $1.973g \cdot kg^{-1}$，皮下注射为 $8.285g \cdot kg^{-1}$。

（2）丙二醇：① 供注射用的为 1，2-丙二醇（propylene glycol），本品可与乙醇、甘油、水以任意比例混合；② 能溶解许多水不溶性药物，已广泛用作注射剂的溶剂，可供肌内及静脉注射，常用浓度为 1%～50%。如苯妥英钠注射液中含 40%丙二醇；③ 毒性：小白鼠的 LD50 腹腔注射为 $9.7g \cdot kg^{-1}$，皮下注射为 $18.5g \cdot kg^{-1}$，静脉注射为 $5～8g \cdot kg^{-1}$。

（3）聚乙二醇（PEG）：① 是乙二醇的聚合物，由于聚合度不同而具有不同分子量，供注射用的是平均分子量为 300 及 400 的 PEG，在此分子量范围内的 PEG 为无色黏稠液体；② 化学性质稳定，不易水解，能与水、乙醇混合，常用浓度为 1%～50%。如抗肿瘤药塞替派注射液，为塞替派的聚二乙醇溶液（含塞替派 90%～110%）；③ 毒性：聚乙二醇 300 对大白鼠的 LD50 腹腔注射为 $19.125g \cdot kg^{-1}$，静脉注射为 $7.979g \cdot kg^{-1}$，聚乙二醇 400 对小白鼠腹腔注射的 LD50 为 $4.2g \cdot kg^{-1}$。

（4）其他注射用非水溶剂：如甘油、苯甲酸苄酯、二甲基乙酰胺（dimethylacetamide，DMA）等，多用于增加药物的溶解度及稳定性。

二、注射剂的附加剂

（一）附加剂的作用

为确保注射剂的安全、有效和稳定，除主药和溶剂以外还需加入适量其他物质，这些物质统称为“附加剂”。注射剂中附加剂的主要作用是：① 增加药物的溶解度；② 增加药物的稳定性；③ 抑制微生物生长，尤其对多剂量注射剂更为重要；④ 减轻疼痛或对组织的刺激性等。对于注射剂中附加剂的种类及用量各国药典都有明确的规定。

（二）附加剂的种类

注射剂常用附加剂主要有增溶剂、湿润剂或乳化剂、pH 和等渗调节剂、抑菌剂、抗氧剂、止痛剂、填充剂等。常用的附加剂见表 4-3。

表 4-3　注射剂常用附加剂及使用浓度

附　加　剂	使用浓度（%）	附　加　剂	使用浓度（%）
增溶、润湿及乳化剂		抗氧剂	
卵磷脂	0.5～2.0	亚硫酸钠	0.1～0.2
泊洛沙姆 188	0.2	亚硫酸氢钠	0.1～0.2
聚氧乙烯蓖麻油	1～65	焦亚硫酸钠	0.1～0.2
聚山梨酯 80（吐温 80）	0.04～4.0	二丁基羟基甲苯（BHT）	0.005～0.02
脱氧胆酸钠	0.21	丁基羟基茴香醚（BHA）	0.005～0.02
pH 调节剂及缓冲剂		抑菌剂	
盐酸	适量	苯酚	0.25～0.5
氢氧化钠	适量	苯甲醇	1～2
枸橼酸，枸橼酸钠	0.5，4.0	三氯叔丁醇	0.25～0.5
酒石酸，酒石酸钠	0.65，1.2	羟苯丁酯、羟苯甲酯	0.01～0.015
磷酸氢二钠，磷酸二氢钠	1.7，0.71	等渗调节剂	
碳酸氢钠，碳酸钠	0.005，0.06	氯化钠	0.5～0.9
助悬剂		葡萄糖	4～5
明胶	2.0	粉针填充剂	
果胶	0.2	乳糖	1～8
甲基纤维素	0.03～1.05	葡萄糖	1～10
羧甲基纤维素钠	0.05～0.75	蔗糖	2～5
聚维酮	0.2～1.0	甘露醇	1～10
金属离子螯合剂		山梨醇	1～10
EDTA-2Na	0.01～0.05	蛋白质类药物保护剂	
局麻剂（止痛剂）		乳糖	2～5
盐酸普鲁卡因	蔗糖	麦芽糖	2～5
利多卡因	0.5～1.0	人血清白蛋白	0.5～2
三氯叔丁醇	0.5	甘氨酸	1～2
苯甲醇	1～2		

1. 增溶剂、润湿剂或乳化剂　此类附加剂多为表面活性物质，起增溶、润湿与乳化的作用，有利于药物的分散。

（1）溶液型注射剂：为了增加溶液型注射剂中药物的溶解度，可选择使用潜溶剂、加入助溶剂、应用增溶剂等。在注射剂中应用较多的增溶剂是聚山梨酯 80，但在环孢素 A 及紫杉醇注射剂中，用聚氧乙烯蓖麻油作增溶剂。

（2）混悬型注射剂：为了增加混悬型注射剂的稳定性，增加分散介质的黏度、改善微粒的亲水性，以降低药物微粒的沉降速度，可加入助悬剂、润湿剂等，常用的润湿剂有聚山梨酯 80 等；助悬剂有明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等，有时还会产生延效作用。

（3）乳浊液型注射剂：为了制成均匀分散、稳定的乳浊液型注射剂，必须加入乳化剂，但用于静脉注射的只有卵磷脂、泊洛沙姆 188 等。

2. pH 调节剂　即调节主药 pH 的附加剂。

（1）原因：人体血液的 pH 值在 7.4 左右，注射剂的 pH 值应控制在 4～9，过酸或过碱除了可产生刺激性外也不利于人体正常生理功能的发挥。一般情况下人体血液自身有一定酸碱缓冲能力，因此小体积注射液的 pH 值可以放宽到 3～10，而输液则应尽可能接近人体正常 pH。

（2）作用：通常注射剂处方中药物与附加剂也具有一定的酸性或碱性，配液后溶液 pH 会出

现偏酸或偏碱，因此需要 pH 调节剂及缓冲液来调节酸碱度，以确保注射液的质量与安全。另外，注射液 pH 的调节对药物的溶解性、制剂对人体的刺激性及药物的稳定性都是必要的。故 pH 调节剂的作用有：① 减少注射液对机体组织的不良反应；② 加速机体组织对药物的吸收；③ 增加注射剂的稳定性。

（3）常用的 pH 调节剂：常用者有强酸强碱类，如盐酸、稀硫酸、氢氧化钠、氨水等；有机酸碱类，如酒石酸、乳酸、枸橼酸、谷氨酸、乙二胺等；磷酸、枸橼酸、醋酸及其盐类等组成的缓冲液。

3. 抗氧剂　即防止主药氧化的附加剂。

（1）注意事项：① 根据药物的理化性质（如易被氧化程度）和分散介质的溶解性能（如亲水亲油性）选择合适的抗氧剂和抗氧增效剂；② 注意用量，在保证抗氧效果的前提下，应尽量减少用量；③ 抗氧剂和抗氧增效剂联合使用，可以有效提高抗氧效果，并减少抗氧剂的用量；④ 乳剂型注射液中使用抗氧剂，应考虑同时加入油溶性和水溶性抗氧剂；⑤ 使用抗氧剂时，必须考虑药物与抗氧剂的相互作用，应在稳定性试验的基础上选择。

（2）常用的抗氧剂

1）具还原性的抗氧剂：本身是强还原剂，遇氧后首先被氧化，消耗周围环境中的氧，从而保护药物免受氧化。根据溶解性能可分为：① 水溶性：主要有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠和硫脲等；② 油溶性：常用的有 BHA、BHT 等，适用于油溶性药物，如维生素 A、D 制剂的抗氧化。

2）通入惰性气体：常用的惰性气体有 CO_2 和 N_2，惰性气体可以置换溶液中的氧和容器空间残留的空气，有效地防止药物氧化。CO_2 因比重及在水中的溶解度较 N_2 大，故除氧效果较好，但 CO_2 可改变药液的 pH，并可使某些药物，如钙盐生成 $CaCO_3$ 沉淀，此时以选用 N_2 为好。

3）金属离子络合剂：由于金属离子能催化氧化反应的进行，因此易氧化药物在制剂过程中所用的原料、辅料及器具均应考虑金属离子的影响，操作过程中避免使用金属器皿，必要时还要加入金属离子络合剂。常用的金属离子络合剂有依地酸二钠（EDTA-2Na）、枸橼酸、酒石酸、二巯乙基甘氨酸等。

4. 抑菌剂　即抑制微生物增殖的附加剂。

（1）目的：为了防止注射液在制备、储存、运输和使用过程中污染微生物，特别是采用低温灭菌、过滤除菌或无菌操作法制备的注射液及多剂量注射液，应加入适宜抑菌剂以确保用药安全。

（2）抑菌剂的要求：① 抑菌效能可靠；② 对人体无毒害；③ 与主药无配伍禁忌，不影响药效与质量检查；④ 性质稳定，不易受温度、pH 等影响而影响抑菌效果；⑤ 不与橡胶塞起反应。

（3）常用的抑菌剂：主要有 0.5％苯酚、0.3％甲酚、0.5％三氯叔丁醇、1％苯甲醇等。但静脉注射用输液及脑池内、硬膜外、椎管内用的注射液均不得加任何抑菌剂；除另有规定外，一次注射量超过 15ml 的注射液，不得加抑菌剂。

5. 止痛剂　即减轻主药疼痛的附加剂。

（1）原因：有些注射剂的酸碱性较强或中草药注射剂的杂质未除尽，用于皮下或肌内注射时，常产生疼痛，连续注射后，局部可出现红肿、硬块，此时可在注射剂中加入局部麻醉剂作为止痛剂。

（2）常用的止痛剂：有 1％～4％苯甲醇、0.3％～0.5％三氯叔丁醇，局麻药 0.2％盐酸普鲁卡因和 0.25％利多卡因。苯甲醇和三氯叔丁醇同时还有抑菌作用，前者适用于偏碱性药液，后者适用于偏酸性药液；局麻药均适用于偏酸性药液。

6. 渗透压调节剂 稳定的血浆渗透压是血液中细胞生存所必需的生理条件，而且与保持体内水分平衡有关，因此注射剂的渗透压应尽量与血浆相等。

（1）等渗溶液

1）概念：渗透压与血浆相等的溶液称为等渗溶液（iso-osmotic solution），属于物理化学范畴。

2）调节等渗的原因：① 对于静脉注射给药，要特别注意制剂对红细胞的影响，红细胞膜对于许多药物水溶液来说可视为理想的半透膜，即它只允许溶剂分子出入，而不能使溶质分子通过。② 当给人体输入高渗溶液时，由于红细胞内相对低渗，因此细胞内水分子透过细胞膜流出，造成红细胞萎缩，功能受到影响，但只要注射速度足够慢，血液可自行调节使渗透压很快恢复正常，所以不至于产生不良影响。③ 但若给人体输入大量的低渗溶液，红细胞内则相对高渗，此时循环内的水分子透过细胞膜进入细胞内，使红细胞膜破裂，可导致溶血现象，使人感到头胀、胸闷，严重的可发生麻木、寒战、高热，甚至尿中出现血红蛋白现象，必须避免。④ 脊髓腔内注射时，由于易受渗透压的影响，制剂必须调节至等渗。

3）调节等渗的方法：主要有冰点降低数据法及氯化钠等渗当量法。

A. 冰点降低数据法

a. 原理：渗透压是溶液的依数性之一，质点数相等的溶液为等渗溶液，其冰点相等。血浆的冰点为－0.52℃，因此任何溶液，只要其冰点为－0.52℃，即可认为与血浆等渗。一些药物水溶液的冰点降低值与氯化钠等渗当量见表 4-4。

表 4-4 一些药物水溶液的冰点降低值与氯化钠等渗当量

名 称	1%（g·ml^{-1}）水溶液冰点降低值（℃）	1g 药物氯化钠等渗当量（E，g）	等渗溶液的浓度及溶血情况		
			浓度（%）	溶血（%）	pH
葡萄糖（含水）	0.091	0.16	5.51	0	5.9
无水葡萄糖	0.10	0.18	5.05	0	6.0
青霉素 G 钾		0.16	5.48	0	6.2
氢溴酸后马托品	0.097	0.17	5.67	92	5.0
碳酸氢钠	0.381	0.65	1.39	0	8.3
依地酸钙钠	0.12	0.21	4.5	0	6.1
盐酸丁卡因	0.109	0.18			
盐酸可卡因	0.09	0.14	6.33	47	4.4
盐酸吗啡	0.086	0.15			
盐酸麻黄碱	0.16	0.28	3.2	96	5.9
盐酸普鲁卡因	0.12	0.18	5.05	91	5.6
盐酸乙基吗啡	0.19	0.15	6.18	38	4.7
硫酸阿托品	0.08	0.10	8.85	0	5.0
硝酸毛果芸香碱	0.133	0.22			
聚山梨酯 80	0.01	0.02			
氯霉素	0.06				
氯化钠	0.58		0.9	0	6.7
硼酸	0.28	0.47	1.9	100	4.6

b. 公式：冰点降低数据法计算等渗调节剂用量的公式如下：

$$W = \frac{0.52 - a}{b} \tag{4-1}$$

式（4-1）中，W 为配制100ml等渗药液所需加入等渗调节剂的量（%，$g \cdot ml^{-1}$）；a 为未经调节前药物溶液的冰点降低值；b 为1%等渗调节剂（$g \cdot ml^{-1}$）溶液的冰点降低值。

c. 举例

例4-1：1%氯化钠冰点为－0.58℃，求氯化钠溶液的等渗浓度。

设：氯化钠的等渗浓度为 X%

$$1\% : X\% = 0.58 : 0.52 \qquad X = \frac{1\% \times 0.52}{0.58} = 0.9\%$$

即：0.9%的氯化钠溶液与血浆等渗，因此，临床使用的生理盐水即为0.9%的氯化钠溶液。

例4-2：配制1000ml的2%盐酸普鲁卡因溶液，需加多少氯化钠才能使其成为等渗溶液？

查表得1%氯化钠冰点为－0.58℃，1%盐酸普鲁卡因冰点为－0.12℃。

整理得　$a = 2 \times 0.12℃$，$b = 0.58℃$，代入式（4-1）得

$$W = \frac{0.52 - a}{b} = \frac{0.52 - 0.12 \times 2}{0.58} = 0.48 \qquad 0.48 \times 10 = 4.8$$

因此，配制1000ml的2%盐酸普鲁卡因溶液，需加氯化钠4.8g才能成为等渗溶液。

B. 氯化钠等渗当量法

a. 概念：氯化钠等渗当量指与1g药物呈等渗效应的氯化钠的量，通常以 E 表示。青霉素G钾的氯化钠等渗当量0.16g，表示1g青霉素G钾溶于溶剂中（同体积、同种类）与0.16g氯化钠产生的渗透压相同。

b. 公式：根据氯化钠等渗当量来计算等渗调节剂用量的计算公式为

$$W = 0.009V - EX = 0.009V - ECV \tag{4-2}$$

式（4-2）中，W 为配制等渗药液所需加入氯化钠的量（g）；E 为药物的氯化钠等渗当量；X 为1ml药液中药物的克数；V 为需要配制的注射剂的体积（ml）；C 为需要配制的注射剂的百分浓度（%，$g \cdot ml^{-1}$）。

c. 举例

例4-3：配制2%的盐酸麻黄碱溶液200ml，需加多少氯化钠使其成为等渗溶液？若改用无水葡萄糖为等渗调节剂，需加入多少才能使其等渗？

以氯化钠为等渗调节剂时：查表得盐酸麻黄碱的氯化钠等渗当量为0.28g（E＝0.28g）

$$\begin{aligned} W &= 0.009V - EX = 0.009V - ECV \\ &= 0.009 \times 200 - 0.28 \times 2\% \times 200 = 1.8 - 1.12 = 0.68 \end{aligned}$$

即：配制2%的盐酸麻黄碱溶液200ml，需加0.68g氯化钠才能成为等渗溶液。

改用无水葡萄糖为等渗调节剂时：

查表得无水葡萄糖的氯化钠等渗当量为0.18g（E＝0.18g），设应加入无水葡萄糖的克数为y

$$1 : 0.18 = y : 0.68$$

$$y = 0.68/0.18 = 3.78$$

改用无水葡萄糖为等渗调节剂，需加3.78g才能使其等渗。

但是，按冰点降低数据法和氯化钠等渗当量法计算值配制出的等渗溶液，有时也会出现溶血现象（如2.6%甘油溶液及1.63%尿素溶液均为等渗溶液，但不等张，故仍能产生溶血）。这是因

为红细胞并不是一个理想的半透膜，有些药物可以自由透过红细胞膜，并促使水分进入细胞而产生溶血现象，只有注射剂的渗透压与红细胞膜张力相等，才不会产生溶血现象，因此提出了等张的概念。

（2）等张溶液

1）概念：等张溶液（isotonic solution）指渗透压与红细胞膜张力相等的溶液。在等张溶液中红细胞既不发生体积变化，也不发生溶血，所以等张是个生物学概念。

2）测定方法：药物的等张浓度，可用溶血法测定。将人的红细胞放入各种不同浓度的氯化钠溶液中（0.36%～0.45%），则出现不同程度的溶血。同样将人的红细胞液放入某种待测药物的不同浓度溶液中，也将出现不同程度的溶血。将两种溶液的溶血情况比较，溶血情况相同者认为它们的渗透压也相同，溶血法测得的等渗溶液即为等张溶液。临床上应用的0.9%氯化钠溶液既是等渗溶液也是等张溶液。

7. 填充剂

（1）作用：主要用于冷冻干燥法制备的注射用粉针剂，特别是剂量小的药物一般均需加入填充剂以增加体积。保护剂用于蛋白质类药物与脂质体粉针剂处方中，一方面可防止在冷冻干燥过程蛋白质变性失活（如PEG可保护乳酸脱氢酶在冻干过程中的损失），另一方面也可防止蛋白质类药物被设备、滤器及容器吸附，如用人血清白蛋白（HAS）作保护剂，因为其浓度高（0.1%～1.0%）而首先被吸附，而保护了量小的蛋白类药物免受吸附。

（2）常用的填充剂：主要有乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、麦芽糖等。

第3节　热　　原

一、热原的含义及组成

1. 热原的含义　热原（pyrogen）是注射后能引起人及恒温动物体温异常升高物质的总称。它包括细菌性热原及非细菌性热原（内源性物质）。药剂学中的热原是指细菌性热原，是微生物的代谢产物，是细菌的内毒素（endotoxin），它存在于细胞膜与固体膜之间。大多数细菌都能产生热原，但革兰阴性杆菌产生的热原致热能力最强。真菌及霉菌甚至病毒也能产生热原，但致热活性较弱，也不耐热。

2. 内毒素热原的组成　热原（即细菌内毒素）是由磷脂、脂多糖及蛋白质组成的复合物，其中脂多糖含量最高、致热性最强，因此可以认为：热原＝内毒素＝脂多糖。热原分子量为10^5～10^7，分子量越大致热作用越强，热原大小为1～5nm。

3. 热原反应　是指含有热原的注射液（特别是输液）注入人体后，当热原含量达到1μg·kg^{-1}，注射约0.5h人体就会产生发冷、寒战、体温升高、出汗、恶心、呕吐等不良反应，有时体温可升至40℃，严重者出现昏迷、虚脱，甚至危及生命的现象。

二、热原的性质

1. 水溶性　热原组成中的脂多糖及蛋白质使其易溶于水，这是水可被热原污染的原因。

2. 耐热性　60℃加热1h热原不受任何影响，100℃加热也不发生分解，180℃ 3～4h、250℃ 30～45min、650℃ 1min可被彻底破坏，因此，通常注射剂的灭菌条件不能破坏热原。

3. 不挥发性　热原本身不挥发，但在蒸馏时，往往可随水蒸气雾滴带入蒸馏水中，因此，蒸

馏水器应设隔沫装置以隔离未汽化的水滴及热原。

4. 滤过性 热原体积小，注射剂的常规滤器均不能截留，但超滤膜可截留热原。

5. 吸附性 热原可被活性炭吸附，然后再采用常规滤器除去吸附热原的活性炭。

6. 其他 热原能被强酸、强碱、强氧化剂（如浓硫酸—重铬酸钾及氢氧化钠溶液、高锰酸钾及过氧化氢溶液）破坏，超声波也能破坏热原。

三、热原污染的途径

1. 由溶剂带入 这是注射剂污染热原的主要途径。制备注射用水时，蒸馏水器结构不合理，隔沫装置不能完全阻挡未汽化的细小水滴，水滴中的热原就会随水蒸气一起进入蒸馏水中，另外，蒸馏水器操作不当及注射用水贮藏时间过长均会使水污染热原。

2. 由原辅料带入 有些制剂原辅料容易滋长微生物，如葡萄糖、乳糖因长期储存、包装损坏常污染热原。用生物方法制得的药物如右旋糖酐、水解蛋白、血浆制品或抗生素等也易滋生微生物而污染热原。

3. 由容器、用具、管道与设备等带入 如注射剂生产所用的设备、用具未按GMP要求在使用前进行认真清洗或灭菌处理，使用后未能及时清洗，使制剂污染热原。

4. 由制备过程中的污染 由于室内洁净度未达到要求，操作时间长，装置不密闭，制剂灭菌不及时或不合格，均增加污染热原的机会。

5. 运输、贮存过程中污染 输液瓶铝盖轧的不严，药液与空气相通，使制剂在运输、贮存过程中受微生物污染而引入热原。

6. 由输液过程带入 临床使用时，由于加药室卫生及空气污染问题、加药人员消毒操作不当、加药后药液放置时间过长、输液器受到污染等都可能使制剂污染热原。

7. 其他 输液中的微粒也可引起热原样反应及过敏反应。

四、热原除去的方法

1. 除去容器、用具上热原的方法 可用高温法及酸碱法。

（1）高温法：凡能耐受高温加热处理的容器及用具，洗净后于180℃ 3～4h或250℃ 30～45min破坏热原。

（2）酸碱法：玻璃容器，还可用硫酸—重铬酸钾洗液、稀氢氧化钠溶液等处理破坏热原。

2. 除去水中热原的方法 可用离子交换法、蒸馏法及反渗透法。

（1）离子交换法：热原含带负电荷磷酸根及羧酸根，因此，可用强碱性阴离子树脂除去水中热原。

（2）蒸馏法：利用热原不挥发性采用蒸馏法除去水中热原。

（3）反渗透法：采用三醋酸纤维素膜或聚酰胺膜反渗透法除去热原（分子量大于300的物质全部除尽）。

3. 除去药液中热原的方法 可用吸附法、超滤法及凝胶过滤法。

（1）吸附法：活性炭对热原有较强的吸附作用，同时还有助滤脱色作用，在注射剂中应用广泛。常用量为0.1%～0.5%，药液加热至60～80℃，吸附15～30min，但活性炭吸附热原的同时对一些药物（如生物碱、黄酮）也有吸附作用，应加以注意。

（2）超滤法：广泛用于截留注射剂中大分子杂质以提高澄明度及除去热原。超滤法除热原一般选用3.0～15nm超滤膜。

（3）凝胶过滤法：除去热原是利用分子筛滤过原理，凝胶物质为滤过介质，适用于生化制剂（药物分子量明显大于热原分子）。

在实际生产中，注射剂一旦污染热原尚无理想的处理方法，上述方法也很不经济，所以应在生产中严格按 GMP 要求控制各个环节，以防止污染热原。

五、热原检查的方法

1. 家兔法

（1）原理：家兔法是一种体内的、全热原（上述两类热原）检测方法，1942 年 USP12 第一次收载，其检查热原的原理是基于家兔对热原的反应与人是相同的，是各国药典规定的检查热原的法定方法。

（2）方法：将一定量的供试品，静脉注入家兔体内，在规定时间内，观察家兔体温升高的情况，以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定的方法。家兔的选择、饲养环境条件、给药剂量、温度计量及具体操作方法《中国药典》（2010 年版）热原检查法项下均有规定。

（3）特点：本法结果准确，但费时较长、操作烦琐，不利于连续生产。

2. 细菌内毒素检查法　又称鲎试验法。

（1）原理：是利用鲎试剂与内毒素之间的胶凝反应来检测制剂中内毒素的限度。鲎试剂是海洋生物鲎（limus polyphemus）血液的变形细胞溶解物（amoebocyte lysate），其含有凝固酶原、凝固蛋白原及钙离子。胶凝反应原理如图 4-9 所示。

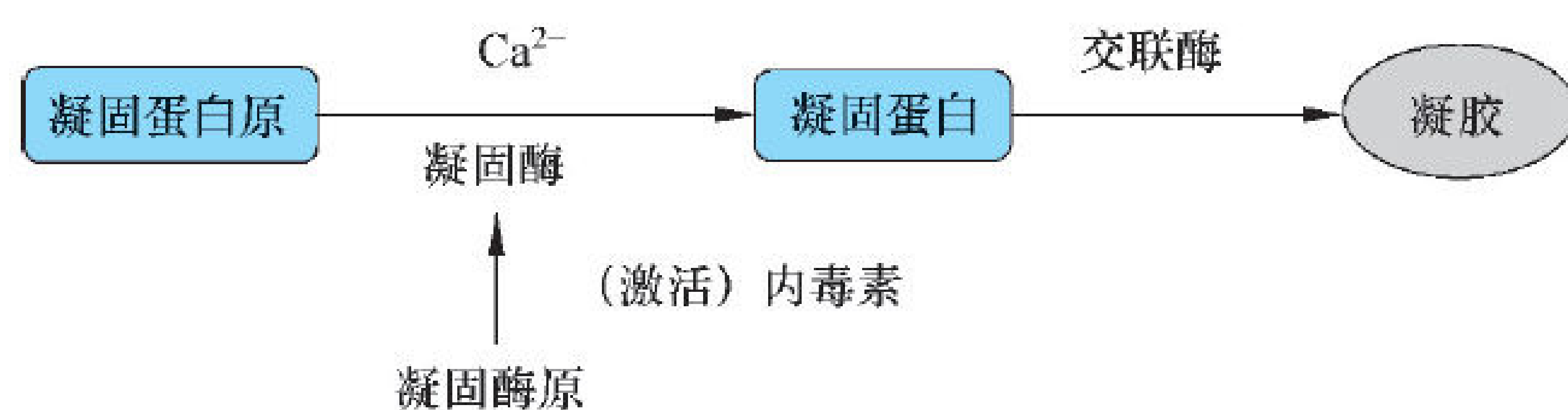


图 4-9　胶凝反应原理

该法实质上是一种酶反应，鲎试剂中的凝固酶原经内毒素激活转化成具有活性的凝固酶，通过酶解作用，使鲎试剂中的凝固蛋白原转变成凝固蛋白，凝固蛋白又经过交联酶的作用相互聚合形成凝胶。胶凝的速度与内毒素浓度成正比，反应的最适温度为 36～38℃，最适 pH 值为 6～7.5。

（2）操作方法及结果判定：细菌内毒素法具体操作及结果判断如下，具体要求参见《中国药典》（2010 年版）二部（附录Ⅺ E）。

细菌内毒素检查法操作及结果判定：

0.1ml 鲎试剂 8 支
- 2 支 0.1ml 供试品溶液
- 2 支 0.1ml 细菌内毒素检查液
- 2 支 0.1ml 检查用水作为（阴性对照管）
- 2 支 0.1ml 供试品＋细菌内毒素标准液（阳性对照液）

37℃恒温 60min

结果判断：2 支供试品管均为（－）则认为供试品细菌内毒素检查合格，否则不合格。阳性对照管或供试品对照管为（－），阴性对照管为（＋），则试验无效。

（3）特点：本法操作简便、迅速、灵敏度高（比家兔法高 10 倍左右），但其对革兰阴性菌以外的内毒素不够敏感，同时由于受药物的 pH、溶剂及药物中的附加剂（如表面活性剂、抗氧剂）等的影响，出现假阳性结果较多。《中国药典》（2010 年版）规定鲎试验法只用于检查产品中细菌

内毒素含量，不能检查总热原含量，所以此法不能取代家兔法。

第 4 节　灭菌与无菌操作技术

一、概述

1. 灭菌法的概念　灭菌法是杀死或除去所有活的微生物的方法。微生物包括细菌、真菌、病毒等。灭菌是提高药物制剂的安全性，保护制剂的稳定性，保证制剂的临床疗效的重要手段。因此，选择有效的灭菌方法，对保证产品质量具有重要意义。

2. 灭菌的概念　灭菌（sterilization）指用物理或化学的方法杀灭所有致病和非致病微生物及细菌芽孢的方法。

3. 灭菌法分类　《中国药典》(2010 年版）将灭菌法分为 5 类：湿热灭菌法、干热灭菌法、辐射灭菌法、气体灭菌法、过滤除菌法（图 4-10)。

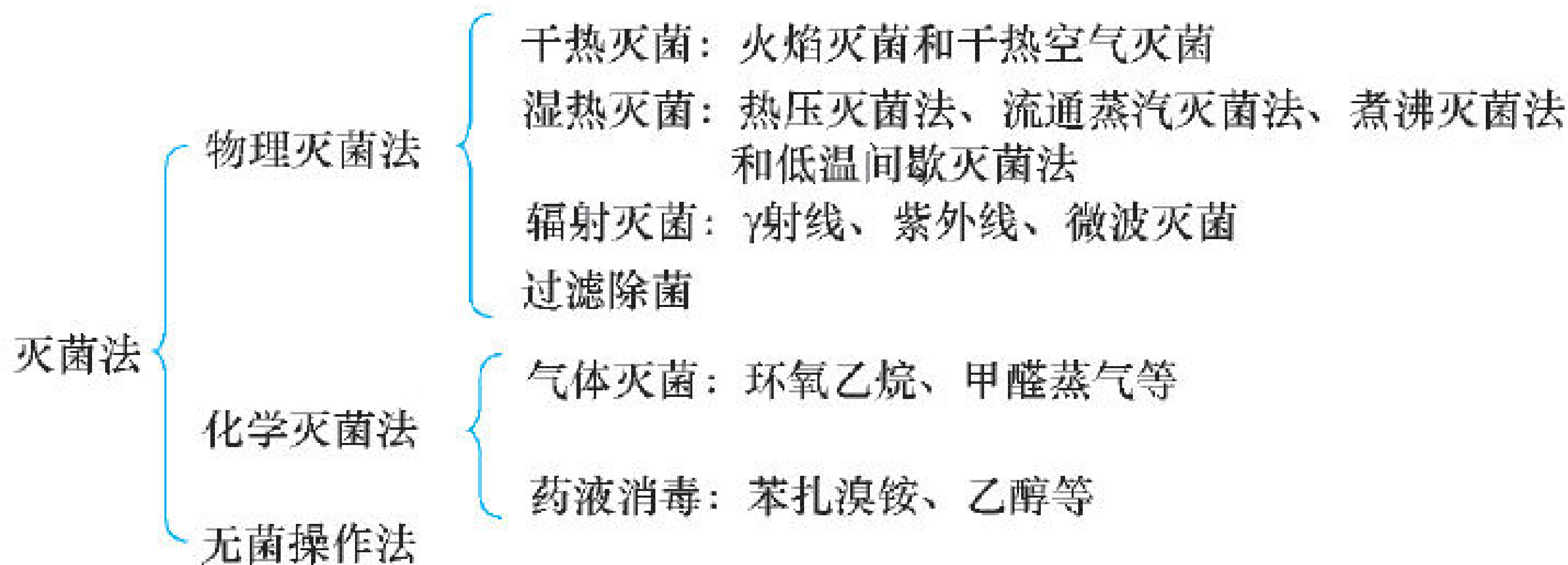


图 4-10　灭菌法的分类

二、物理灭菌法

（一）干热灭菌法

干热灭菌是在干燥环境中进行灭菌的方法。干热灭菌可破坏蛋白质与核酸中的氢键，使蛋白质凝固变性、核酸破坏、酶失活，导致微生物死亡，包括火焰灭菌法和干热空气灭菌法。

1. 火焰灭菌法

（1）概念：火焰直接灼烧金属、部分玻璃及瓷器等耐火焰物品与用具的灭菌方法。

（2）特点：该法灭菌迅速、操作简便，但不适于药品的灭菌。

2. 干热空气灭菌法

（1）概念：干热空气灭菌法是将物品置于干热灭菌柜、隧道灭菌器等设备中，采用高温干热空气杀灭微生物、除去热原的方法。

（2）适用性：适用于耐高温的玻璃器具、金属容器、纤维制品、固体药品或试剂、湿热不易穿透的油脂性物质（如液状石蜡、凡士林、注射用油等）的灭菌；不适于橡胶、塑料及大部分药品的灭菌。

（3）条件：在干燥状态下，由于热穿透力较差，为保证灭菌效果，一般采用 160～170℃，2h 以上；170～180℃，1h 以上；250℃，45min 以上灭菌。

（二）湿热灭菌法

湿热灭菌是利用高压饱和蒸汽、过热水喷淋、沸水或流通蒸汽进行灭菌的方法。由于蒸气比热大，穿透力强，容易使蛋白质变性或凝固，因此该法的灭菌效率比干热灭菌法高，效果可靠。

湿热灭菌法可分为热压灭菌法、流通蒸汽灭菌法、煮沸灭菌法和低温间歇灭菌法。

1. 热压灭菌法

（1）概念：热压灭菌法是指采用高于常压的饱和水蒸气杀灭微生物的方法。

（2）特点：该法具有很强的灭菌效果，灭菌可靠，能杀灭所有细菌繁殖体和芽孢，是生产中最常用的灭菌方法。

（3）适用性：适用于耐受高温及高压蒸汽的所有药物制剂、玻璃容器、金属容器、瓷器、橡胶塞、滤膜过滤器、无菌服、敷料等的灭菌。

（4）条件：热压灭菌法所需的灭菌温度（蒸汽压力）与时间的关系为 115℃（67kPa）30min、121℃（97kPa）20min、126℃（139kPa）15min。特殊药物制剂可通过试验确定灭菌温度和时间。

（5）灭菌设备：灭菌锅或灭菌柜，原理相同。卧式热压灭菌柜是实际生产中常用的大型热压灭菌设备（图 4-11）。

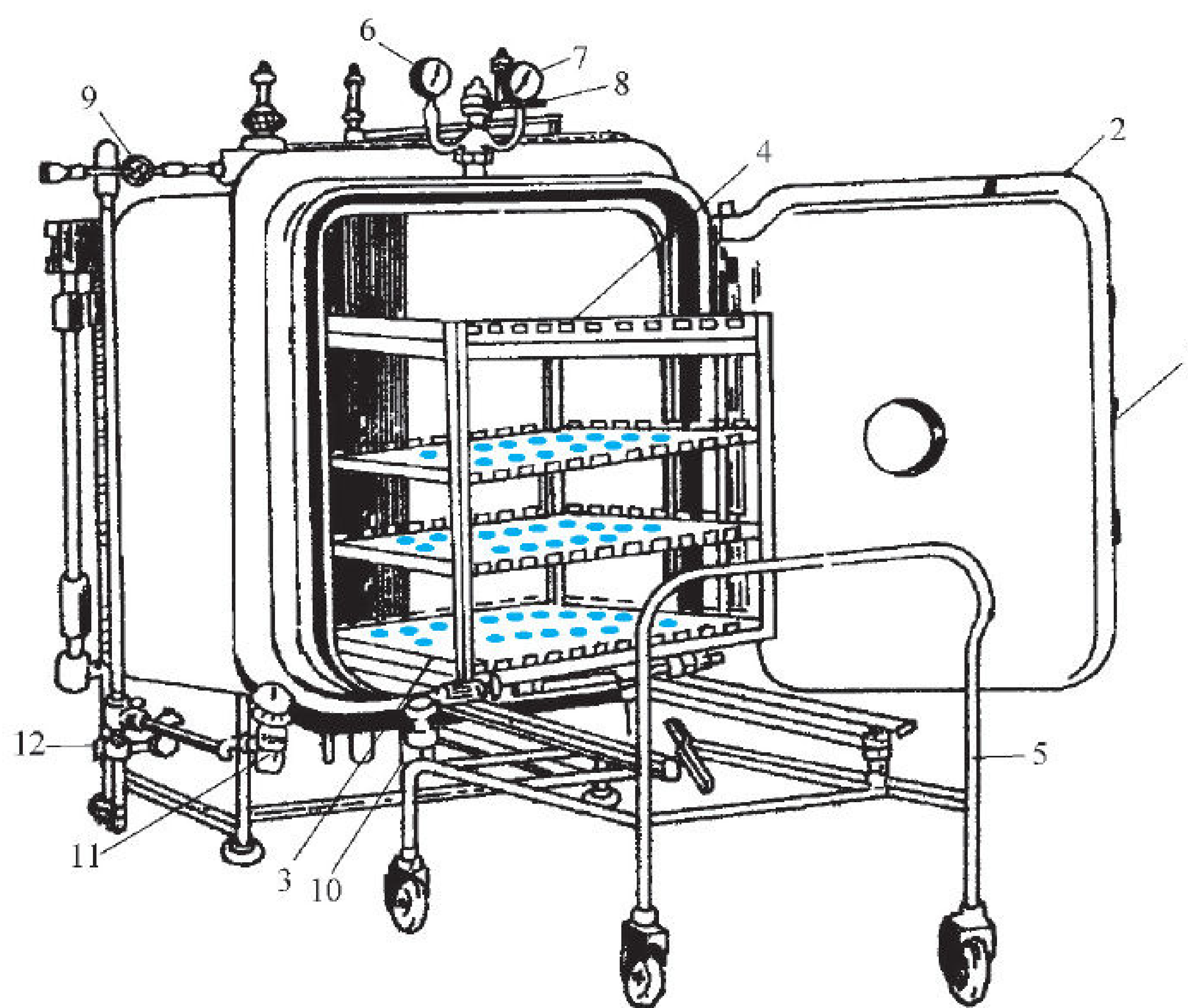


图 4-11　卧式热压灭菌柜结构示意图

1. 门闩；2. 柜门；3. 活动格车；4. 铅丝网格架；5. 搬运车；6. 室内压力计；7. 夹层压力计；8. 蒸汽控制阀门；9. 蒸汽旋塞；10. 排气口；11. 温度计；12. 夹套回气装置

（6）操作方法：① 先开启夹套蒸汽阀，对夹层加热 10min，当夹套压力上升至所需压力时，将待灭菌物品摆放于金属盘中置于格车架上，推入灭菌柜中，关闭柜门，同时将门闸旋紧；② 待夹套加热完成后，将加热蒸汽通入灭菌柜内，当柜内温度上升至规定温度时（如 115℃），开始计时，此时柜内压力表应固定在规定压力（如 67kPa）；③ 灭菌 30min 后，先关闭蒸气阀，排气当压力表压力降至“0”时，方可开启柜门，灭菌物品冷却后取出。

（7）注意事项：① 必须使用饱和蒸汽；② 必须排尽灭菌柜内空气：若有空气存在，压力表的指示压力并非纯蒸汽压，而是蒸汽和灭菌柜内空气二者的总压，灭菌温度难以达到规定值。工厂多安装真空装置，以便在通入蒸汽前将柜内空气尽可能抽尽；③ 灭菌时当全部物品温度达到所需温度时开始计时，最好设计直接测定被灭菌物内温度的装置或使用化学药品温度指示剂；④ 灭菌完毕后必须先停止加热，逐渐减压至压力表指针为“0”后，放出柜内蒸汽，使柜内压力与大气压

相等、物品温度适中时打开灭菌柜，以免由于内外压力差、温度差而造成被灭菌物冲出或玻璃瓶爆裂等产品破损及人员伤害事故。

（8）影响热压灭菌的因素

1）微生物的种类与数量：微生物的种类不同，其耐热性、耐压性有很大差异，同一种微生物，处在不同发育阶段，对热、压的抵抗力也是不同的，其耐热、压的次序为芽孢＞繁殖体＞衰老体。灭菌前污染微生物数量越少，所需灭菌时间越短。

2）待灭菌物品的体积、数量及摆放方式：灭菌柜内物品摆放应整齐、均匀，不能排列过密，以保证蒸汽流通及灭菌温度的均匀性。

3）蒸汽性质：蒸汽有饱和蒸汽、湿饱和蒸汽和过热蒸汽。饱和蒸汽热含量高，热穿透力大，灭菌效率高；湿饱和蒸汽、过热蒸汽热含量低，穿透力差，灭菌效率低，且易引起药品的不稳定性。因此，热压灭菌应采用饱和蒸汽。

4）待灭菌药品的耐热性和灭菌时间：通常温度升高化学反应速度加快。灭菌温度越高、灭菌时间越长，药品被破坏的可能性越大。因此，在设计灭菌温度和时间时必须考虑药品的稳定性，要在保证灭菌效果的前提下，尽可能降低灭菌温度，缩短灭菌时间。

5）其他：介质 pH 对微生物的生长和活力具有较大影响。一般情况下，在中性环境微生物的耐热性最强，碱性环境次之，酸性环境则不利于微生物的生长。介质中的营养成分（如含糖类、蛋白质等）对微生物有一定的保护作用，可增强其抗热性，应适当提高灭菌温度或延长灭菌时间。

2. 其他湿热灭菌法 见表 4-5。

表 4-5 其他湿热灭菌法

其他湿热灭菌法	概念	适用性	特点
流通蒸汽灭菌法	常压下，100℃流通蒸汽加热 30～60min 杀灭微生物的方法	适用于物品消毒、不耐高热制剂的灭菌	不能保证杀灭所有的芽孢，灭菌效果不可靠
煮沸灭菌法	将待灭菌物品放入沸水，煮沸 30～60min 灭菌的方法	常用于注射器、注射针等器皿的消毒	灭菌效果较差，可加入适量的抑菌剂，如三氯叔丁醇、氯甲酚以提高灭菌效果
低温间歇灭菌法	待灭菌物品置 60～80℃水或流通蒸汽中杀灭繁殖体，室温放置 24h（芽孢发育成繁殖体），再次加热反复多次直至杀灭所有微生物和芽孢	适用于不耐高温、热敏感物料和制剂的灭菌	该法费时、灭菌效果差，加入适量抑菌剂可提高灭菌效率

（三）辐射灭菌法

辐射灭菌法是采用 γ 射线、紫外线或微波杀灭微生物和芽孢的方法，常用的辐射灭菌法见表4-6。

表 4-6 辐射灭菌法种类

辐射灭菌法	概念	原理	适用性	特点
γ 射线灭菌法	采用放射性核素（^{60}Co 和 ^{137}Cs）产生的 γ 射线杀灭微生物和芽孢的方法	通过破坏微生物的核酸及酶而杀死微生物	适用于热敏感制剂与物料（维生素、抗生素、激素、生物制品、中药材、中药制剂）、医疗器械、移植组织、人工器官和节育用品等的灭菌	特点是穿透力强、灭菌效果可靠、不使物品升温、无有害物残留

续表

辐射灭菌法	概 念	原 理	适 用 性	特 点
紫外线灭菌法	用紫外线照射杀灭微生物和芽孢的方法	紫外线可使细菌蛋白变性，导致细菌死亡，而且能使空气中氧气产生微量臭氧，产生协同杀菌作用。紫外线杀菌的有效波长为200～300nm，杀菌作用最强为254nm	适用于空气、表面、环境及器具灭菌	特点是穿透力差，且需照射30～60min才有效，紫外线对人体皮肤和眼睛有损伤作用，应注意防护
微波灭菌法	采用微波照射产生的热能杀灭微生物和芽孢的方法	微波的热效应使微生物蛋白质变性而失活，非热效应干扰微生物代谢，破坏其生长条件。常用频率300～300 000 MHz微波灭菌	适用于液态和固体物料的灭菌，且对固体物料具有干燥作用	特点是灭菌温度低（70～80℃），表里一致、常压、高效、迅速（2～3min）、节能、无污染、易维护

（四）过滤除菌法

过滤除菌法是采用过滤器除去微生物得到无菌药液的方法，所用的滤器称为除菌过滤器。

为达到除菌效果，过滤操作应在无菌条件下进行，生产中常选用小于0.22μm的微孔滤膜或6号垂熔玻璃滤器（孔径小于2μm）进行过滤除菌。本法适用于热敏感药液、气体、水等的除菌，繁殖期的微生物多在1μm以上，芽孢大小为0.5μm左右，热原大小为1～5nm，因此，过滤除菌只能除去微生物（如细菌），但不能除去热原。

（五）F值与F_0值

研究证实一般灭菌条件下，产品中还有极微量的微生物存在，现行的无菌检验法是难以检出的，为了保证产品的无菌，有必要对灭菌效果进行可靠性验证，F与F_0值是验证灭菌可靠性的参数，其中F值用于干热灭菌，F_0值用于热压灭菌。

1. D值

（1）概念：一定温度下杀灭90%微生物（或残存率为10%）所需的灭菌时间。

（2）公式：灭菌过程中，微生物的死亡速度符合一级动力学过程：

$$\frac{dN}{dt}=-kt \tag{4-3}$$

$$\lg N_0-\lg N_t=\frac{kt}{2.303} \tag{4-4}$$

式（4-4）中，N_0为原有微生物数；N_t为t时刻微生物残存数；k为灭菌速度常数。整理得

$$t=\frac{2.303(\lg N_0-\lg N_t)}{k}$$

$$D=t=\frac{2.303(\lg 100-\lg 10)}{k}$$

$$D=\frac{2.303}{k}$$

（3）意义：D降低，灭菌效果升高，不同微生物在相同灭菌条件下D值不同，同一微生物在不同灭菌条件下，D值亦不相同（如含嗜热脂肪芽孢杆菌的5%葡萄糖水溶液，121℃蒸汽灭菌D值为2.4min，105℃的D值为87.8min）。D值随微生物的种类、环境和灭菌温度变化而改变。

2. *Z* 值

(1) 概念：为降低一个 $\lg D$ 值所需升高的温度，即灭菌时间减少到原来的 1/10 所需升高的温度或在相同灭菌时间内，杀灭 99% 的微生物所需提高的温度。

(2) 公式：温度升高时，灭菌速度加快，杀死相同数量微生物所需时间相应减少。试验数据表明 $\lg D$ 与温度 T 之间存在线性关系（图 4-12）。

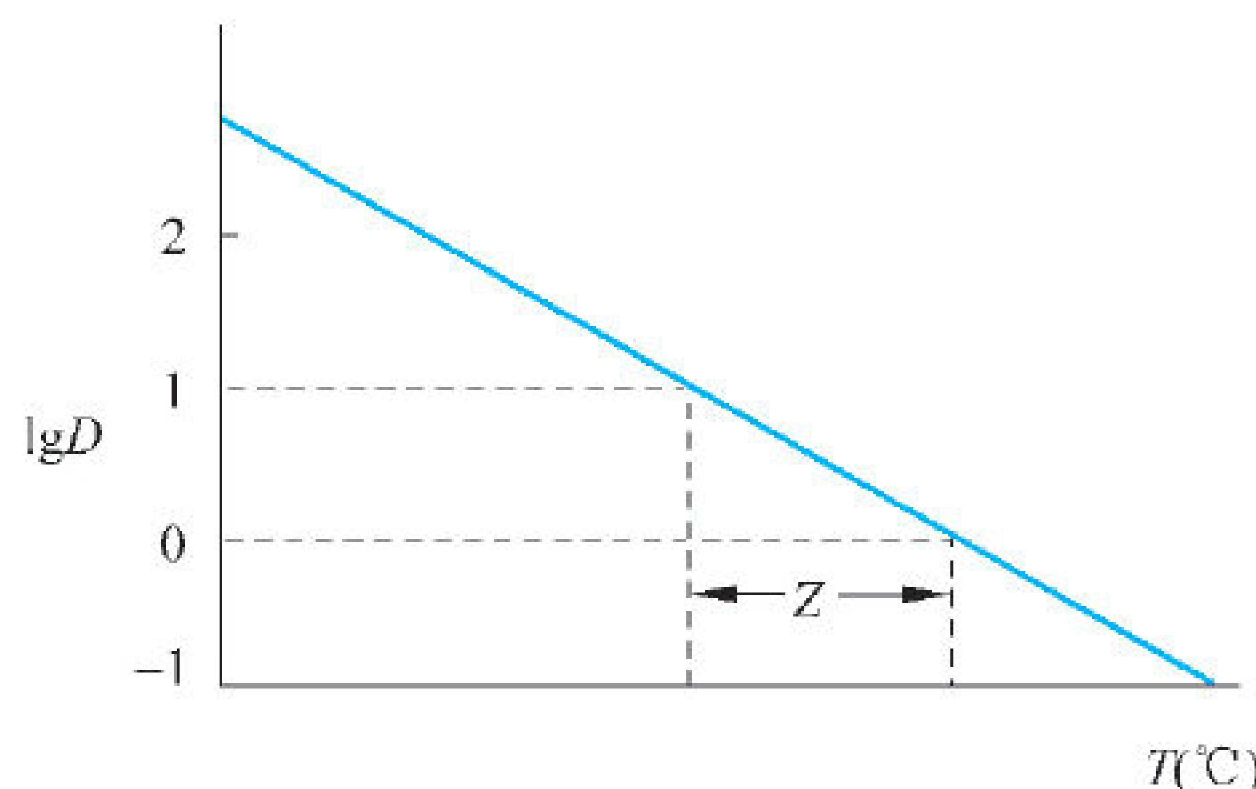


图 4-12 lg*D* 与温度的关系

直线斜率为 $$k=\frac{\lg D_2-\lg D_1}{T_2-T_1}$$

Z 值为斜率的倒数：

$$Z=\frac{T_2-T_1}{\lg D_2-\lg D_1} \tag{4-5}$$

故定义 Z 值为降低一个 $\lg D$ 值需升高的温度，也可以认为 Z 值是杀灭 90% 微生物所需提高的温度。

$$\lg(D_2/D_1)=(T_2-T_1)/Z$$

或 $$\frac{D_2}{D_1}=10^{\frac{T_2-T_1}{Z}} \tag{4-6}$$

(3) 意义：若 $Z=10$℃，表明灭菌时间减少到原来 1/10 时，想具有相同的灭菌效果，所需升高的灭菌温度为 10℃。

设 $Z=10$℃，$T_1=110$℃，$T_2=121$℃。按式（4-6）计算可得：$D_2=0.079D_1$，即 110℃ 灭菌 1min 相当于 121℃ 灭菌 0.079min。

3. *F* 值

(1) 概念：F 值为一定温度下杀死容器中的所有微生物达到灭菌效果所需要的时间。具体含义是在一定灭菌温度（T）给定 Z 值时所产生的灭菌效果与参比温度为 T_0（给定 Z 值）灭菌效果相同时所相当的时间（equivalent time）。

(2) 公式：

$$F=\Delta t\sum 10^{\frac{T-T_0}{Z}} \tag{4-7}$$

式（4-7）中，F 为一定温度时的灭菌时间；Δt 为测定温度的时间间隔；T 为实测温度；T_0 为参比温度。

(3) 意义：F 值常用于干热灭菌效果的检验。

4. F_0 值

(1) 概念：F_0 值为一定灭菌温度（T）下，Z 值为 10℃ 时所产生的灭菌效果与理想灭菌温度 121℃ 所产生的灭菌效果相同时所相当的时间（min）。

(2) 公式：F_0 值的表达式为

$$F_0=\Delta t\sum 10^{\frac{T-121}{10}} \tag{4-8}$$

式（4-8）中，F_0 为相当于 121℃ 的灭菌时间；Δt 为测定温度的时间间隔；T 为实测温度。根据式（4-8），在灭菌过程中，记录被灭菌物的温度变化与相应时间，即可计算 F_0 值。由于 F_0 值是将不同灭菌温度时的灭菌效力转换为 121℃ 热压灭菌时的灭菌效力（因为在 121℃ 下一定时间，特别

耐湿热的嗜热脂肪芽孢杆菌能被灭活），它包括了灭菌过程中升温、恒温、冷却 3 个阶段热能对微生物总的致死效果，故 F_0 值对灭菌过程的设计及灭菌效果的验证极为有用。F_0 降低灭菌效果下降，输液灭菌要求 F_0 值大于 8min。

例 4-4：某制剂经热压灭菌不同时间制剂的温度见表 4-7，计算经 44min 灭菌的 F_0 值。

表 4-7　制剂不同灭菌时间及温度

时间（min）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	…	39	40	41	42	43	44
温度（℃）	100	102	104	106	108	110	112	115	114	115	…	115	110	108	106	102	100

$\Delta t = 1\text{min}$（即每间隔一分钟测一次温度）

$$F_0 = 1 \times [10^{\frac{100-121}{10}} + 10^{\frac{102-121}{10}} + 10^{\frac{104-121}{10}} + 10^{\frac{106-121}{10}} + 10^{\frac{108-121}{10}} + \cdots + 10^{\frac{100-121}{10}}] = 8.49(\text{min})$$

以上结果表明：44min 内制剂在一系列温度下的灭菌效果相当于在 121℃ 8.49min 的灭菌效果。

（3）意义：F_0 值用于热压灭菌效果的检验。

5. 影响 F_0 值的因素

（1）温度测定的准确性：温度测定的微小差别将使 F_0 值发生显著的变化，应选择灵敏度高，重现性好，精密度为 0.1 的热电偶，并将热电偶的探针置于被测物品内部，经灭菌器通向灭菌柜外的温度记录仪（一般附有 F_0 显示器）。

（2）灭菌物品种类、数量与摆放：灭菌物品 pH、营养成分对微生物的生长和活力具有较大影响，同时物品应摆放合理不能挤得太满，避免阻碍传热，否则影响 F_0 值测定。

（3）灭菌物品微生物污染数量：被灭菌物中微生物数量越多，则灭菌时间越长。因此，为了增加灭菌效果，应严格控制原辅料质量、生产环境条件及各个环节，尽量减少微生物的污染，采取各种有效措施使最终灭菌物品微生物存活率（即无菌保证水平 SAL）不得高于 10^{-6}。设置 F_0 值时在理论值的基础上增加 50%即规定 F_0 值为 8min，实际操作应控制在 12min。

三、化学灭菌法

化学灭菌法指用化学药品直接作用于微生物而将其杀灭的方法，包括气体灭菌法和药液灭菌法。

1. 气体灭菌法

（1）概念：气体灭菌法是指采用化学消毒剂产生的气体杀灭微生物的方法。

（2）常用的化学消毒剂：有环氧乙烷、气态过氧化氢、甲醛、臭氧（O_3）等，最常用的气体灭菌剂是环氧乙烷。环氧乙烷常温下是无色气体，易燃易爆，常用 80%～90%惰性气体（CO_2）稀释混合使用。采用环氧乙烷灭菌时应先将灭菌室抽成真空，通入蒸气使室内达到设定的温湿度平衡值，再通入经预热的环氧乙烷气体，同时，注意灭菌室的密闭性，防止泄漏。环氧乙烷易穿透布料、塑料、纸箱及固体粉末，对眼及鼻黏膜有刺激性，应注意防护。

甲醛蒸气也可用于室内环境灭菌，每立方米空间用 40%甲醛溶液 30ml 进行加热熏蒸，灭菌后剩余甲醛气体可排出或通入氨予以吸收，由于残留及处理烦琐，此法已较少使用，目前室内灭菌可采用层流净化技术、等离子机等先进技术与设备。

（3）适用性：本法适用于在气体中稳定物品的灭菌，主要用于环境消毒以及医用器械、设备和设施等的消毒，也可用于对热敏感的粉末固体药物、纸或塑料包装的药物、医用敷料等的灭菌。应用时注意残留杀菌剂与药物的相互作用。

2. 药液灭菌法

（1）概念：药液灭菌法指采用化学杀菌液进行灭菌的方法。

（2）常用消毒液有：75%乙醇、0.1%～0.2%苯扎溴铵溶液、2%苯酚或甲酚皂溶液等。

（3）适用性：该法是其他灭菌法的辅助措施，适合于皮肤、物体表面、无菌设备，无菌室的地面、墙面、台面等的消毒。

四、无菌操作法

1. 概念　无菌操作法（aseptic technique）指整个过程都控制在无菌条件下生产无菌制剂的方法。无菌操作生产的产品，在完成内包装生产工艺之前不采取单独的灭菌措施。

2. 适用性　如不耐热药物注射剂、眼用制剂、皮试液、海绵剂和创伤制剂，通常采用无菌操作法制备，但特殊（耐热）品种亦可进行再灭菌（如青霉素 G 等）。一些最终灭菌的产品，其生产过程通常也采用避菌操作（尽量避免微生物污染），如注射剂的制备等。

3. 条件　无菌操作应在无菌室内进行，无菌室应设有无菌操作间和缓冲间，无菌操作间洁净度应达到 10000 级，室内温度保持在 20～24℃，湿度保持在 45%～60%。超净台洁净度应达到 100 级。

4. 操作方法　无菌操作生产前应先将无菌室紫外灯开启灭菌 30min 以上，同时打开超净工作台进行吹风。无菌操作完成后，要及时清理无菌室卫生，再用紫外灯照射灭菌 20min 以上。操作人员进入无菌室前，须洗手消毒，在缓冲间更换灭菌工作服、鞋、帽、口罩和手套后（或用 75%的乙醇再次擦拭双手），方可进入无菌室进行操作。无菌室使用的仪器、器械、包装容器、塞子、人员工作服等一切物品，均应经过适宜的方法灭菌，严格保证其无菌性。

无菌室应定期用适宜的消毒液灭菌清洁，消毒液常用 5%的甲酚溶液、75%的乙醇、0.1%的苯扎溴铵溶液等。无菌室每月应检查菌落数。100 级洁净区平板杂菌数平均不得超过 1 个菌落，10000 级洁净室平均不得超过 3 个菌落。如超过限度，应对无菌室进行彻底消毒，直至重复检查合格后方可使用。

五、无菌检查法

1. 概念　无菌检查法系指检查无菌药品、原料与辅料是否无菌的方法，是评价无菌制剂质量必须进行的检测项目。经灭菌或无菌操作法生产的制剂，需经无菌检查合格后才能使用。

2. 方法　《中国药典》（2010 年版）规定的无菌检查法有“薄膜过滤法”和“直接接种法”。无菌检查应在 10000 级以下局部 100 级层流空气区域或隔离系统中进行，其过程必须严格遵守无菌操作规程，防止微生物污染。

（1）薄膜过滤法：取规定量供试品经薄膜过滤器过滤后，取出滤膜在培养基上培养数日，观察结果，并进行阴性和阳性对照试验。该方法检测灵敏度高，结果较“直接接种法”可靠，不易出现“假阴性”结果。但应严格控制过滤过程中的无菌条件，防止环境微生物污染而影响检测结果。

（2）直接接种法：将规定量的供试品溶液接种于培养基上，培养数日后观察培养基上是否出现混浊或沉淀，与阳性和阴性对照品比较或直接用显微镜观察。

第 5 节　空气净化技术

一、概述

1. 洁净区域　我国药物制剂生产严格按 GMP 要求进行，制药企业按照所生产药品的种类、剂

型、生产工艺和要求等，将生产厂区划分为不同区域。通常可分为一般生产区、控制区、洁净区和无菌区。不同区域需要不同洁净度，采用不同的净化方法，空气净化是净化措施之一。

2. 空气净化 空气净化是以产生洁净空气为目的的空气调节方法。根据不同行业的要求和洁净度标准，可分为工业净化和生物净化。工业净化的主要目的是除去空气中悬浮的尘埃粒子，如电子工业等。生物净化指不仅要除去空气中悬浮的尘埃粒子，而且要除去微生物，如制药工业、生物学试验室、医院手术室等。

3. 悬浮微粒的危害 悬浮微粒对人类健康和制剂危害极大，例如重金属微粒，可危害人的神经、心、肺、肠等功能，引发相关疾病，注射剂中污染的不溶性粒子，注射后可引起热原样反应及过敏反应，也可产生微循环障碍，引发局部组织水肿、静脉炎等疾病。而且通常空气中的细菌、病毒是附着在尘埃粒子上存在的，因此在制剂生产中尤其是注射剂的配液、过滤、灌装等工序，要采取生物净化措施，不仅要除掉悬浮微粒，同时可避免微生物污染和热原的产生。

4. 悬浮微粒的种类 大气中悬浮着固态微粒和液态小滴，除由水气变成的水滴和冰晶外，大气中的微粒主要指大气尘埃和悬浮在空气中的其他杂质，如宇宙尘埃、地面燃烧所产生的烟粒、被风卷起的尘土、海洋中浪花溅起在空中蒸发后留下的盐粒子、火山爆发后留在空气中的燃烧产物、细菌、病毒、植物花粉等所组成的有机灰尘等（表 4-8）。

表 4-8 空气中微粒的种类及特点

微粒种类	组成	特点
灰尘	所有固态分散性微粒	在空气中的运动受到重力、扩散等多种因素的影响，是空气净化主要清除物
烟	由燃烧而产生的在大气中浮悬的细小固体、液体微粒	如香烟的烟、油烟、煤烟、汽车尾气、森林火灾产生的烟等。粒径约为 0.5μm，在空气中主要呈布朗运动，扩散能力强，在静止空气中很难沉降
雾	所有液态分散性微粒和液态凝集性微粒	粒径约为 0.1～10μm，其运动性质服从 stokes 定律
其他	细菌、病毒、植物花粉以及人所产生的微粒（如皮屑、头发等）	

二、洁净室空气净化标准

1. 洁净室 洁净室（clean room）亦称为无尘室，系指控制了空气中悬浮微粒浓度及菌落数从而达到一定洁净度级别的操作室。不同剂型、制剂或工艺不同环节需要在不同级别的洁净室进行。

2. 空气净化度表示方法 室内空气净化程度以含尘量（或含尘浓度）表示，即单位体积空气中所含粉尘的个数（个·m^{-3}）或毫克量（mg·m^{-3}）。

3. 洁净室空气净化级别

（1）一般净化：100000 级洁净度，以控制温度、湿度为主的空气调节，可采用初效过滤器，大多数空调属于这种情况。

（2）中等净化：10000 级洁净度，除需控制温度、湿度外，对含尘量和尘埃粒子数也要控制（如含尘量为 0.15～0.25mg·m^{-3}，并不得有≥10μm 的尘粒）。可采用初、中效二级过滤。

（3）超净净化：100 级洁净度，除需控制温度、湿度外，对含尘量和尘埃粒子也要控制。须采取初、中、高效过滤器才能达到净化要求。

目前世界各国尚未有完全统一的室内净化度标准。我国《药品产生管理规范》中洁净度标准见表 4-9。

表 4-9 我国《药品生产质量管理规范》规定的洁净度标准

洁净级别	尘粒数（粒·L^{-1}）粒径≥0.5μm	尘粒数（粒·英尺$^{-3}$）粒径≥0.5μm	温度（℃）	湿度（%）	相邻级别室间压差	菌落数
100	≤3.5	≤100	18～26	40～60	正压	<1
10000	≤350	≤10000				<3
100000	≤3500	≤100000				<10
>100000	≤35000	≤1000000				—

三、空气净化技术

洁净室的空气净化一般采用空气过滤器进行，当含尘空气通过多孔过滤介质时，粉尘被微孔截留或被孔壁吸附与空气分离，送出的风即为洁净空气。因此，空气过滤法是空气净化主要技术手段。

1. 过滤机制 空气过滤属于介质过滤，可分为表面过滤和深层过滤。表面过滤主要通过拦截作用截留尘粒。常用的过滤介质有醋酸纤维素、硝酸纤维素等微孔滤膜，主要用于无尘、无菌洁净室等高标准空气的末端过滤。深层过滤主要通过吸附作用达到除尘的目的。常用的介质材料有玻璃纤维、天然纤维、合成纤维、粒状活性炭、发泡性滤材等。

2. 影响空气过滤的因素 主要包括粒径大小、过滤风速、介质纤维直径和密实性、附尘多少等。

3. 空气过滤器种类 按过滤效率分为初、中、高效过滤器，按结构可分为平板式、袋式和折叠式空气过滤器。

（1）平板式空气过滤器：为初效过滤器，亦称预过滤器。通常用于新风的过滤，主要滤除粒径大于 5μm 的浮尘，对中、高效过滤器有延长寿命的保护作用。

（2）袋式空气过滤器：属于中效过滤，主要用于滤除大于 1μm 的浮尘。

（3）折叠式空气过滤器：用于高效过滤，由于滤材折叠安装，减小了通过滤材的有效风速，对微米级尘粒捕集效率高，主要滤除小于 1μm 的浮尘，对粒径 0.3μm 的尘粒的过滤效率在 99.97%以上，多安装于通风系统的末端，且须在中效过滤器保护下使用。其特点是效率高、阻力大、不能再生、有方向性（正反方向不能倒装）。

四、洁净室的设计

1. 洁净室的洁净度要求 制药企业应按照药品生产种类、剂型、生产工艺等要求将生产厂区划分为不同区域。通常可分为一般生产区、控制区、洁净区和无菌区。

一般生产区无洁净度要求；控制区的洁净度要求为 10 万级；洁净区的洁净度要求为 1 万级（亦称一般无菌工作区）；无菌区的洁净度要求为 100 级。注射剂生产的不同区域洁净度及适用范围见表 4-10。

表 4-10 注射剂生产的不同区域洁净度要求及适用范围

生产区域	要求洁净度级别	适用范围
一般生产区	无洁净度要求	原水处理、灯检、印字等
控制区	10 万级	注射用水制备、固体制剂生产车间等
洁净区	1 万级	水针剂灌封室等
无菌区	100 级	粉针剂分装室、水针剂及输液剂灌封部分等

洁净室设计时，各区域的连接必须符合生产工艺的衔接，人流、物流要分开，人流、物流和空气的流向要避免出现重复往返流向，以防止原材料、半成品、成品交叉污染与混杂。应尽量减少洁净室面积，室内设备布局要紧凑，同级别洁净室尽可能相邻，不同级别的洁净室由低级向高级安排，各级洁净室之间保持 10Pa 左右的正压差，洁净室内一般不设窗户，洁净室门应密闭，人、物进

出口处应装有气阀，洁净室光照度应大于300lx，无菌区紫外灯一般安装在工作区上方或入口处。

2. 洁净室的要求

（1）对人员的要求：人员是洁净室粉尘粒子及细菌的主要污染源（如人体皮屑、唾液、头发、纤维等污染物质）。为了减少污染，操作人员进入洁净室之前，必须洗手、洗脸、淋浴等，更换衣、帽、鞋，风淋。灭菌衣应专用，头发不得外露，尽量减少皮肤外露；衣料选用发尘少、不易吸附、不易脱落的紧密尼龙、涤纶等化纤织物。

（2）对物品的要求：制备所需的原辅料、仪器、设备等在进入洁净室前均需洁净处理。长期置于洁净室内的物件应定时净化处理，流动性物料一般按一次通过方式，边灭菌边送入无菌室，传递窗应设有气幕或紫外线灭菌装置，洁净室内应保持正压，以防止尘埃进入洁净室。

（3）对内部结构要求：洁净室的地面和墙壁所用材料应具备防湿、防霉，不易开裂、燃烧，耐磨性、导电性好，经济实用等性质，设计应满足不易染尘、便于清洗等。

3. 洁净室空气净化系统要求　洁净室高效空气净化系统一般采用三级过滤装置：初效过滤→中效过滤→高效过滤（图4-13），中效空气净化系统采用二级过滤装置：初效过滤→中效过滤。系统中风机起送风作用，也使系统处于正压状态。通常采用顶部和侧面送风方式，回风多安装于墙下。

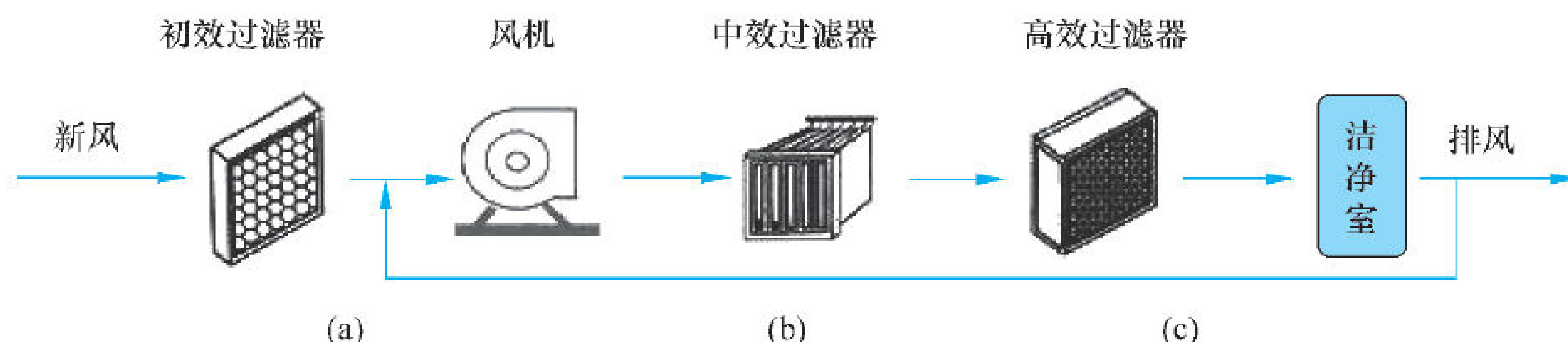


图4-13　高效空气过滤系统示意图

（a）板式空气过滤器；（b）袋式空气过滤器；（c）折叠式空气过滤器

（1）气流形式：由高效过滤器送出的洁净空气进入洁净室后，其流向直接影响室内洁净度，气流形式有层流和乱流。

1）层流：指空气流呈平衡移动状态，各层气流间的尘埃粒子不易相互扩散，不造成交叉污染，常用于100级洁净区。

层流分为水平层流和垂直层流（图4-14）。水平层流的送风口布满一侧墙面，对应墙面为回风

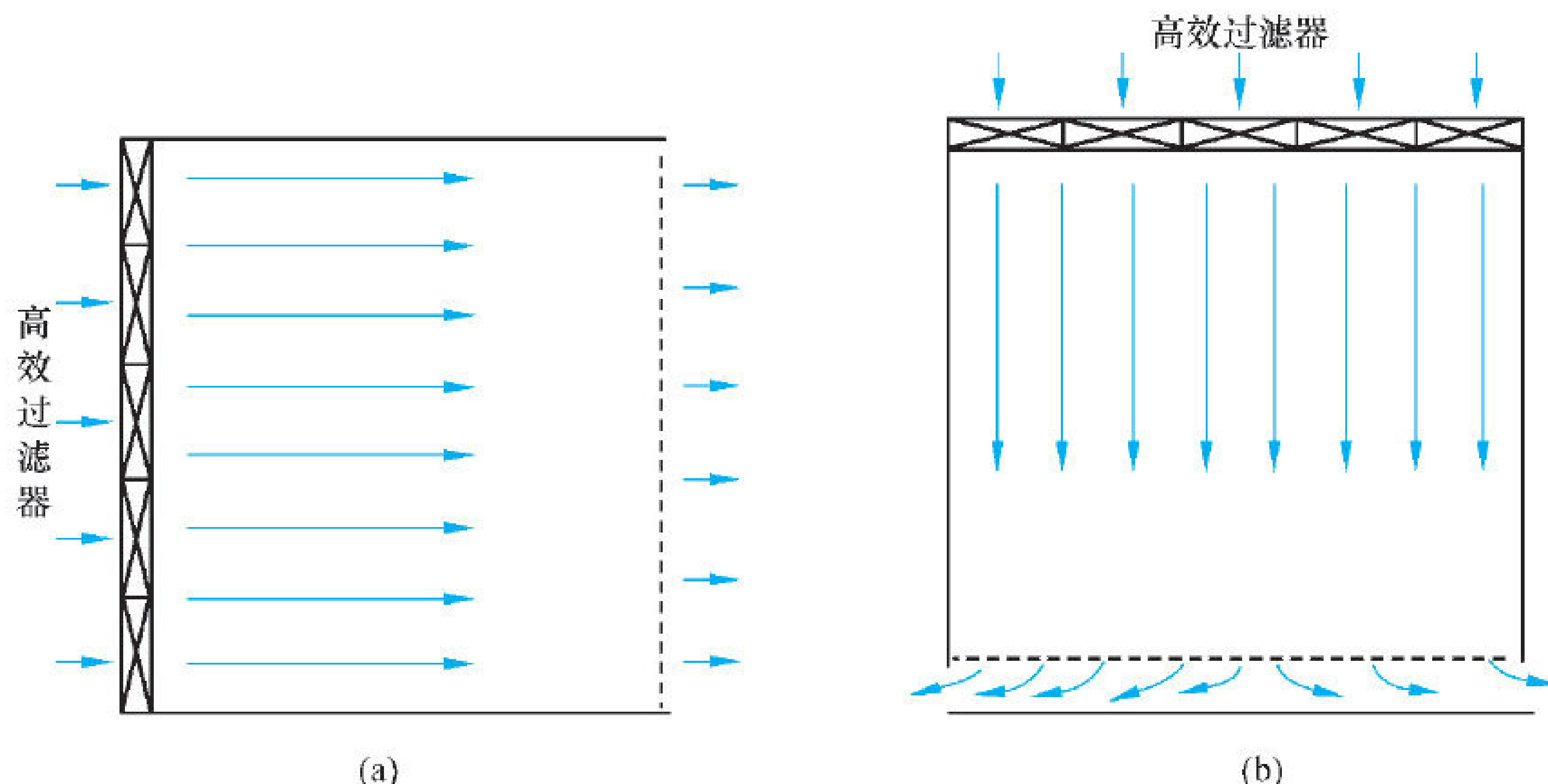


图4-14　层流净化气体示意图

（a）水平层流；（b）垂直层流

口，气流以水平方向流动。垂直层流以高效过滤器为送风口，布满顶棚，地板全部为回风口，使气流自上而下地流动。

2）乱流：是指空气呈不规则状态，尘埃粒子易相互扩散、交叉污染（图 4-15），乱流可获 10000～100000 级的洁净区。

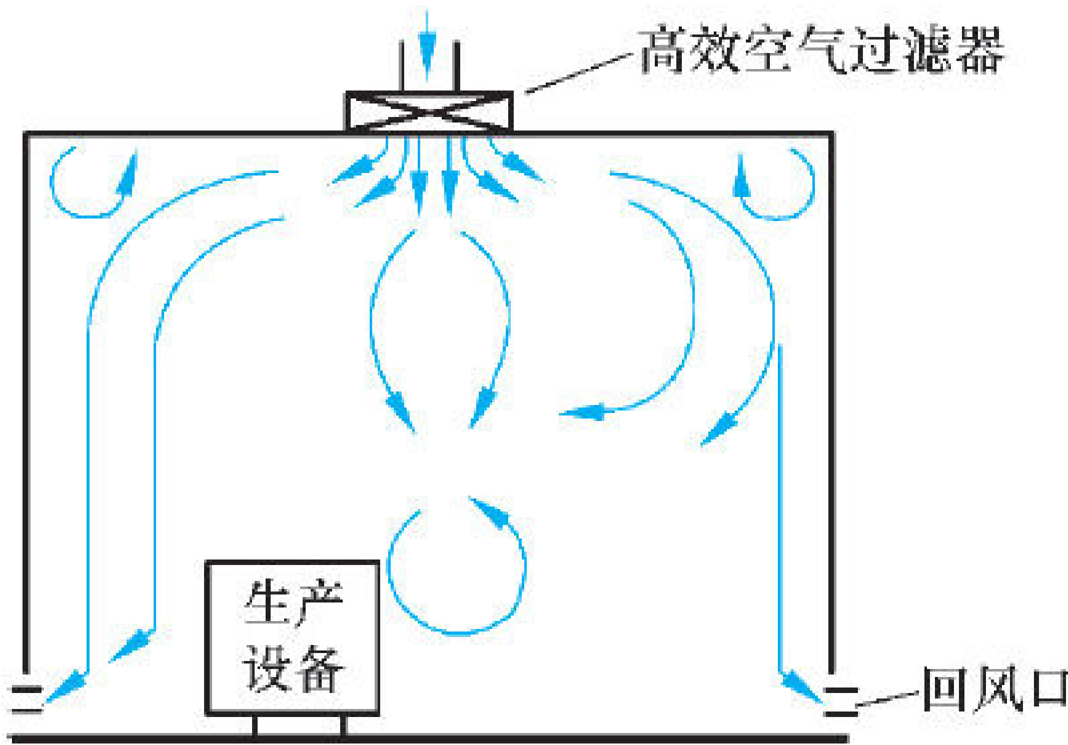


图 4-15　乱流气体示意图

（2）局部净化：是降低生产成本的有效方法，特别适用于 100 级洁净度要求的输液和注射剂的灌封、滴眼剂、粉针剂的分装及注射剂的无菌检查工序。一般将超净工作台安装在 10000 级洁净区内，来实现局部的 100 级净化。

超净工作台送风方式有水平层流和垂直层流。其特点是设备费用少，可移动，对操作人员的要求相对较少。注射剂生产中局部 100 级净化区域示意图见图 4-16。

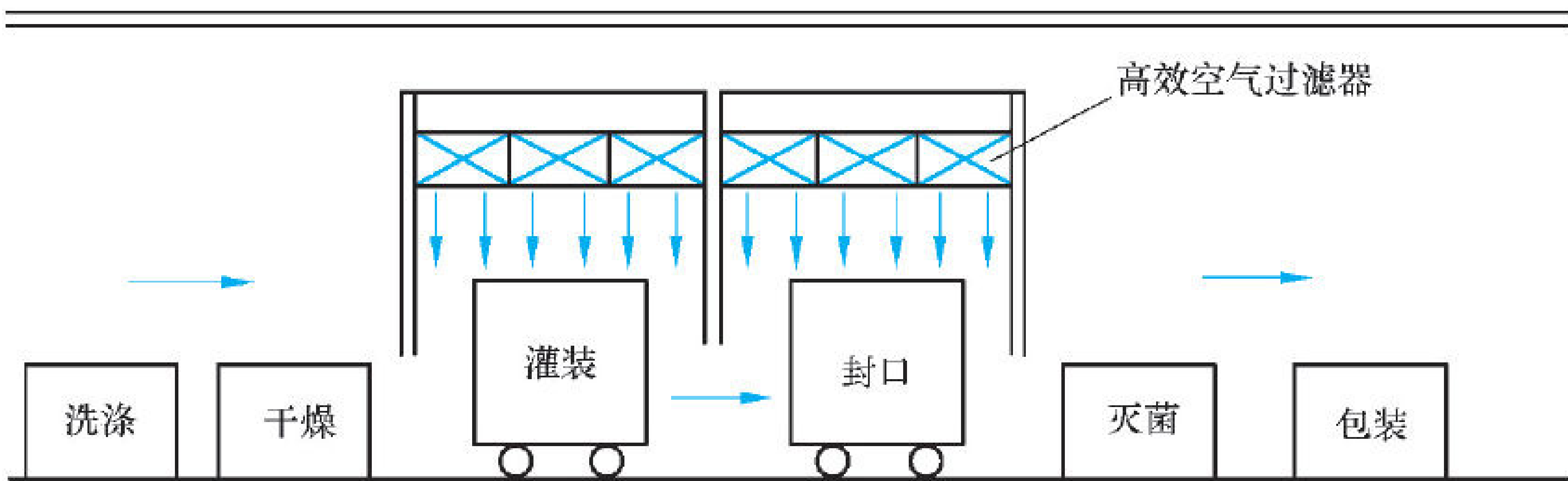


图 4-16　生产工序中局部净化示意图

第 6 节　小体积注射剂的制备

小体积注射剂又称小针剂（体积在 1～50ml），制备工艺过程包括容器的处理、称量、配液、过滤、灌封、灭菌、质量检查、包装等步骤（工艺流程见图 4-17）。

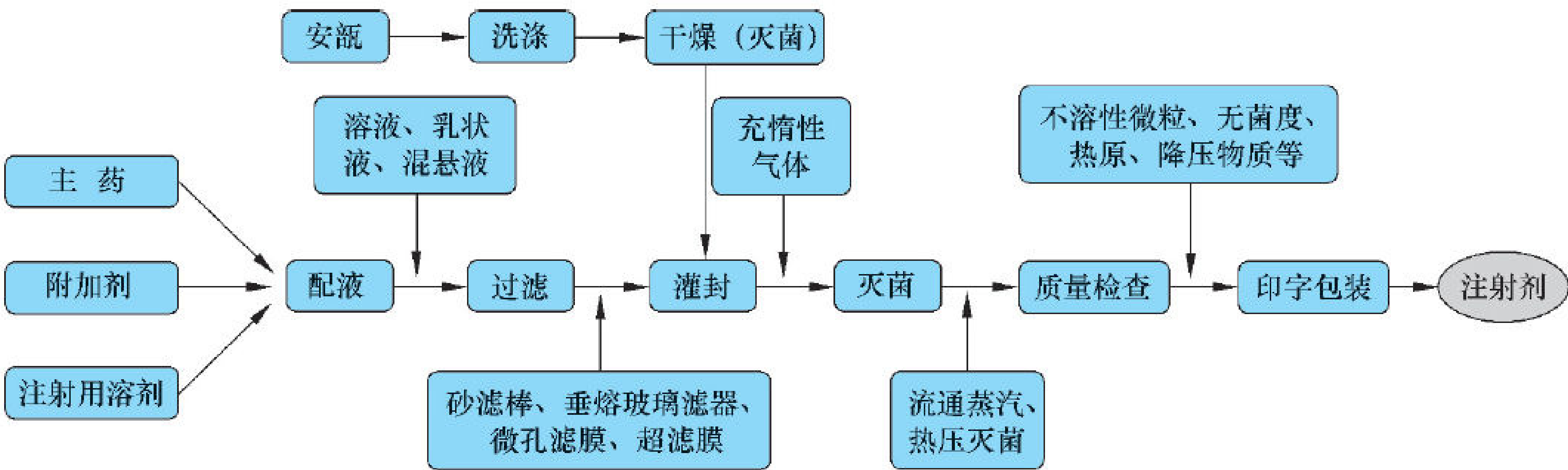


图 4-17　制备小体积注射剂的工艺流程

一、注射剂的容器与处理

注射剂的容器一般是由中性硬质玻璃制成的，亦有塑料容器。

1. 安瓿的种类与式样　安瓿分为有颈安瓿（包括曲颈安瓿）与粉末安瓿，其容积通常为 1ml、

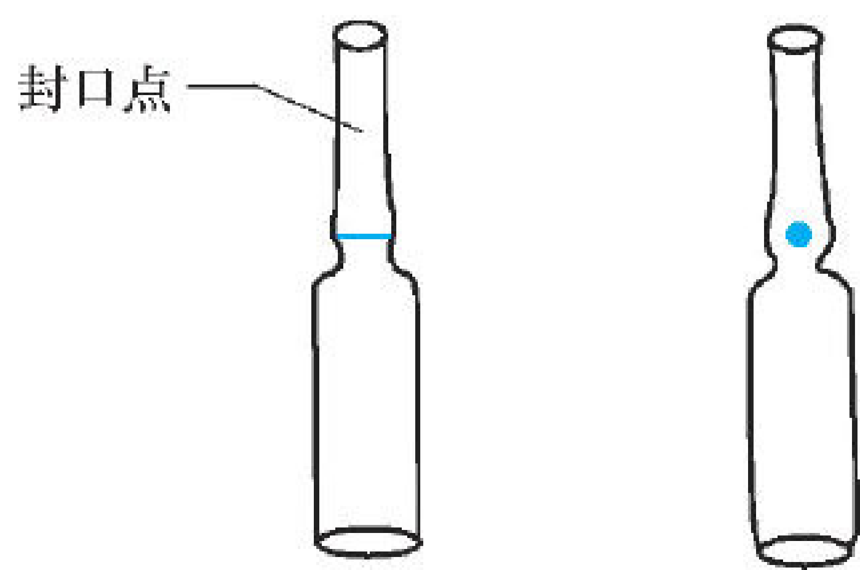


图 4-18　安瓿式样图

2ml、5ml、10ml、20ml 等几种规格。国家标准规定水针剂使用的安瓿一律为曲颈易折安瓿（图 4-18）。目前使用的安瓿多为无色，有利于药液中可见异物的检查。光敏感药物，可采用琥珀色玻璃安瓿；但琥珀色安瓿含氧化铁，由于长期与药液接触，痕量的氧化铁有可能进入制剂中，如果药液中含有的成分能被铁离子催化，则不能使用琥珀色玻璃安瓿。粉末安瓿供分装注射用粉末或结晶性药物之用（如青霉素粉针剂所用安瓿）。

2. 安瓿的质量与注射剂稳定性的关系　安瓿用来灌装各种性质不同的注射剂，随制剂工艺经历高温灭菌，临床使用前储藏中又与药液长期接触，安瓿质量有可能影响注射剂的稳定性，如导致注射剂 pH 改变、沉淀、变色、产生脱片等。普通玻璃安瓿质地较脆，且熔化温度高，不易熔封，为此，常在安瓿玻璃组份中加入钾、钙、铁、硼、锆、钡等元素，使其达到耐酸、耐碱等目的。我国为注射剂玻璃容器制定了国家标准。安瓿使用前需进行耐酸、碱性和中性试验、装药试验，检查安瓿与药液的相容性，证明无影响方能使用。

3. 安瓿的洗涤　安瓿洗涤方法有 3 种：喷淋式洗涤法、气水喷射洗涤法、超声波洗涤法。喷淋式安瓿洗涤机组由于工艺烦琐、费时，目前已被淘汰，制药企业常用后两种洗涤方法。

(1) 气水喷射洗涤法：① 本法适用于曲颈安瓿和大规格安瓿的洗涤，是目前水针剂生产上常用的洗涤方法；② 气水喷射式洗涤机组主要由供水系统、压缩空气及其过滤系统、洗瓶机等三大部分组成；③ 洗涤时，利用已过滤的蒸馏水及经过滤的压缩空气由针头交替喷入安瓿内洗净安瓿，气水喷入顺序为气—水—气—水—气，一般 4～8 次，最后一次洗涤用水应为经微孔滤膜过滤的注射用水。

(2) 超声波洗涤法：利用超声清洗原理进行安瓿的洗涤，是近年来应用于注射剂安瓿洗涤的新技术。一般采用水中上瓶的方式，避免安瓿受剪切力的作用而破损，过滤空气与洗瓶水喷入待洗安瓿中，在液体中传播的超声波能对物体表面的污物进行清洗。此法具有清洗洁净度高、清洗速度快等特点，清洗后的水可经气水过滤器过滤（0.22μm）反复使用。

4. 安瓿的干燥与灭菌　安瓿洗涤后，一般置于 120～140℃烘箱内干燥。无菌操作或低温灭菌制剂所用安瓿应在 180℃干热灭菌 1.5h。大生产中可采用隧道式烘箱，隧道内由红外线发射装置覆盖（同时可覆盖层流净化装置），温度可达 200～300℃，安瓿由传送装置传送通过隧道即完成干燥与灭菌。

二、注射剂的配制

1. 原辅料的准备　注射剂所用的原辅料必须符合《中国药典》（2010 年版）所规定的各项杂质检查与含量限度。某些品种，除按药典检查外，还应制定更加严格的“企业内控标准”。在大生产前，应做小样试制，检验合格后方可使用。对于不易得注射用原辅料，须用化学试剂替代时，应严格控制质量，尤其要对水溶性钡、砷、汞等有毒物质严格检验，同时还应进行安全试验，证明无害并经有关部门批准后方可使用。活性炭必须使用针用炭。

正确计算原辅料的用量，称量时应两人核对。若药物因制备过程（如灭菌后）造成含量下降，应酌情增加投料量。含结晶水药物应注意其换算。

2. 配液方法

(1) 稀配法：原辅料质量好时采用稀配法，即原辅料一次性加入所需的全部溶剂配至所需的浓度。

（2）浓配法：原辅料有一定杂质时采用浓配法，即将原料药物加入部分溶剂中配成浓溶液，加热滤过，必要时也可冷藏过滤，溶解度小的杂质可被滤除，然后稀释至所需浓度。配液完成后，要进行半成品检查，一般包括 pH、含量等检测指标，合格后才能过滤灌封。

3. 配液器具的选择 小量配制时可选用不锈钢桶、搪瓷桶、玻璃瓶等，大量生产用夹层配液锅（不锈钢或搪瓷内胆），可通蒸气加热也可通冷水冷却，同时配有搅拌装置，便于药物溶解与混匀。配液前，用洗涤剂或硫酸清洁液处理洗净器具，然后用新鲜注射用水荡洗或灭菌后备用。每次配液后，要立即清洗配液器具，避免长菌。

三、注射剂的滤过

1. 常用滤器 滤器按其截留能力可分为粗滤器（预滤）及精滤器（末端滤过）。粗滤器包括砂滤棒、板框式压滤器、钛滤器；精滤器包括垂熔玻璃滤器、微孔滤膜滤器、超滤膜滤器。

（1）一般漏斗类：小量制备时可用玻璃漏斗、布氏漏斗预滤，过滤介质为滤纸、长纤维的脱脂棉以及绢布等。

（2）砂滤棒：有硅藻土滤棒和多孔素瓷滤棒，前者质地较松散，一般适用于黏度高，浓度较大滤液的过滤；后者质地致密滤速慢，特别适用于低黏度液体的过滤。砂滤棒廉价易得，滤速快，但易于脱砂，对药液有较强吸附性，难于清洗，且可能改变药液 pH 值。

（3）钛滤器：过滤介质是用钛粉末加工而成，有钛滤棒与钛滤片。钛滤器具有抗热性能好、强度大、重量轻、不易破碎、过滤阻力小、滤速快等优点。

（4）垂熔玻璃滤器

1）种类：滤板由中性硬质玻璃细粉烧结而成。有垂熔玻璃漏斗、垂熔玻璃滤球和垂熔玻璃滤棒 3 种，由于滤板孔径大小不同可分为 6 个型号（1～6）。3 号（15～40μm）多用于常压滤过，4 号（5～15μm）可用于减压或加压滤过，6 号（＜2μm）用于无菌过滤。垂熔玻璃滤器在注射剂生产中一般在膜滤前使用。

2）特点：垂熔玻璃滤器对药液的 pH 无影响，过滤时无渣脱落，对药物无吸附作用，化学性质稳定，除强碱与氢氟酸外几乎不受化学药品的腐蚀，易于清洗，可耐受热压灭菌。

（5）板框式压滤机：由多个中空滤框和实心滤板交替排列在支架上组成，过滤介质可用多层滤纸或滤布。此种滤器的过滤面积大，截留的固体量多，可在加压、减压条件下过滤。尤其适用于黏性大、含少量微粒药液的过滤。缺点是装配和清洗麻烦，容易滴漏。

（6）微孔滤膜滤器：是以高分子材料制成的微孔滤膜作为过滤介质的过滤装置。

1）种类：在微孔滤膜上分布有大量的微孔（孔径 0.025～14μm），由于材料不同、孔径不同，微孔滤膜有多个品种及规格。常用纤维素混合酯膜、尼龙膜、聚四氟乙烯膜、聚醚砜膜、聚偏氟乙烯膜等。

2）特点：孔径小、均匀、孔隙率高（微孔体积占薄膜总体积的 80%左右），截留能力强，质地轻而薄（0.1～0.15mm），滤速快，过滤时无介质脱落也不影响药液的 pH；滤膜吸附性少，不滞留药液；滤膜用后弃去，药液之间不会产生交叉污染等。

3）适用性：微孔滤膜主要用于注射剂的精滤或末端滤过，0.22μm 的滤膜可用于过滤除菌，检验细菌、癌细胞、寄生虫等。

（7）超滤膜滤器：是有机高分子聚合物制成的多孔膜，孔径以截留物质的分子量来表示，如分子量截留值为 1 万的超滤膜，能截留溶液中分子量 1 万以上的高分子及大小相当的胶体微粒。

1）适用性：超滤膜能截流溶液中的高分子及胶体微粒，截留的最小粒径范围为 1～10nm，因

此，超滤膜可除热原。

2）原理：超滤膜过滤原理是以膜两侧的压力差为驱动力，在一定的压力下，当药液流过膜表面时，超滤膜表面密布的许多细小的微孔只允许水及小分子物质通过而成为透过液，而药液中粒径大于膜表面微孔孔径的物质则被截留在膜的进液侧，成为浓缩液，因而实现对药液的净化、分离和浓缩的目的。

3）种类：超滤膜有纤维素衍生物、聚砜、聚丙烯腈、聚酰胺、聚砜酰胺、磺化聚砜、交联的聚乙烯醇、改性丙烯酸聚合物等，超滤膜可被做成平面膜、卷式膜、管式膜或中空纤维膜等形式。

2. 助滤剂

(1) 概念：过滤时当药液中含有一些极细微粒、黏性或高度可压缩性颗粒，容易在过滤介质上形成致密的滤饼而堵塞过滤孔道，增大滤液阻力，使滤速减慢，甚至使过滤难以进行。此时可加入一些质地坚硬、并可形成疏松滤渣层的固体颗粒，使其在过滤时形成较疏松滤饼，起到减少过滤阻力、加快过滤速度的作用，这类物质称为助滤剂。

(2) 常用的助滤剂

1）硅藻土：① 由天然硅藻土粉碎后，经气流干燥分级而得；② 主要成分为二氧化硅，有较高的惰性和不溶性，是最常用的助滤剂。

2）活性炭：① 有较强的吸附热原、微生物的能力，并具有脱色作用；② 常用作注射剂的助滤剂和脱色剂，但它能吸附一些药物分子（如生物碱、黄酮等），应用时要注意。

3）滑石粉：① 适用于含黏液、树胶较多的液体；② 吸附性小，能吸附溶液中过量不溶性的挥发油和色素，在制备挥发油芳香水剂时，常用滑石粉作助滤剂。但滑石粉很细，不易滤清。

4）纸浆：有助滤和脱色作用，中药注射剂生产中应用较多，尤其适于处理某些难以滤清的药液。

3. 过滤形式 有高位静压过滤、减压过滤、加压过滤 3 种过滤形式。

(1) 高位静压过滤：适于小量生产，药液自高处通过滤器流向低处，如在楼上配液，通过管道过滤到楼下进行灌封。该法压力稳定，质量好，但滤速慢。

(2) 减压过滤：在减压条件下进行过滤，适应于各种滤器。设备要求简单，但压力不够稳定，操作不当，易使滤层松动，影响质量。

(3) 加压过滤：在加压条件下进行的过滤，适于工厂大量生产。该法压力稳定，滤速快、质量好、产量高。

四、注射剂的灌封

滤液经检查合格后应进行灌封，灌封包括灌注药液和封口两步。注射液的灌封是注射剂生产工艺的关键，GMP 要求注射剂的灌封应在 100 级洁净度的灌封室进行。

灌封分为手工灌封和机械灌封两种。手工灌封常用于产品小试，大生产多采用全自动灌封机。安瓿自动灌封机因封口方式不同有不同类型，但其灌注药液方式相同，均包含以下步骤：安瓿传送至轨道，灌注针头下降，药液灌装并充气，封口，再由轨道送出产品。药液灌注部分装有自动止灌装置，当灌注针头降下而无安瓿时，药液不再输出以免污染机器与浪费。封口有拉丝封口和顶封两种，拉封对药液的影响小，因此应用较广。

目前，制药企业常用洗瓶、安瓿干燥灭菌、灌注药液与惰性气体、封口联动机生产注射剂，同时采用局部净化措施，使生产效率及成品率有很大提高，但灭菌包装还没有联动化，另外，生产中封口时可采用电解水产生的氢气、氧气混合气体为燃气进行熔封，占地少，安全可靠。

五、注射剂的灭菌与检漏

1. 灭菌 注射液的灭菌要求是杀灭微生物，以保证用药安全；避免药物的降解，以免影响药效。除采用无菌操作生产的注射剂外，一般注射剂在灌封后必须尽快进行灭菌，以保证制剂的无菌，注射剂从配制到灭菌，一般要在 12h 内完成，F_0 值要大于 8min。

灭菌与保持药物稳定性是相互矛盾的，灭菌温度高、时间长，容易杀灭微生物，但却不利于药液的稳定，因此选择适宜的灭菌法及灭菌条件对保证产品质量尤为重要。通常耐热的产品采用 115℃30min 灭菌；对热不稳定及在避菌条件下生产的注射剂，一般 1～5ml 安瓿可采用流通蒸汽灭菌 100℃30min，10～20ml 安瓿使用 100℃45min 灭菌，灭菌时间还可根据具体品种延长或缩短。

2. 检漏 灭菌后的注射剂应立即进行漏气检查。

（1）原因：若安瓿未完全熔合，有毛细孔或微小裂缝存在，空气可自由进入，药液则易污染微生物、污物或引起药液泄漏，污损包装，因此，漏气的安瓿应剔除。

（2）方法：检漏一般采用减压法，即使用灭菌和检漏两用的灭菌锅进行。① 灭菌完毕后，稍开锅门，由进水管放进冷水淋洗安瓿使温度降低，然后关紧锅门并抽气减压，灭菌锅内压力逐渐降低。如有漏气安瓿，则安瓿内空气也被抽出；② 当真空度达到 85.3～90.6kPa（640～680mmHg）后，停止抽气；③ 将有色溶液吸入灭菌锅内使液面盖过安瓿，由于负压作用，有色水进入漏气安瓿，关闭有色水阀，打开气阀，将有色水抽回贮存器中，开启锅门，淋洗后检查，剔去带色的漏气安瓿；④ 也可将安瓿倒置进行热压灭菌，灭菌时安瓿内气体膨胀，将药液从漏气的细孔挤出，使药液减少或成空安瓿，易被辨别而剔除；⑤ 还可用自调式高压电发生装置检查安瓿隙裂，此装置采用相互独立的脉冲发生电路和高压发生电路设计而成。检测时由于高压发生电路的电压是恒定的，所以只需检测安瓿在通过检漏装置时电量的变化，就能检测安瓿是否有裂缝。

六、注射剂的质量检查

1. 可见异物及药物粒子大小检查

（1）原因：注射剂中特别是输液中的微粒可造成循环障碍引起血管栓塞，微粒过多造成血管堵塞，而产生静脉炎，或由于巨噬细胞的吞噬，引起组织肉芽肿，若侵入肺、脑、肾、眼等组织也可形成局部栓塞。可见异物检查，不但可以保证用药安全，而且可以发现生产中的问题。例如，白点多由于原料药或安瓿产生，纤维多是环境污染所致。

（2）药典规定：《中国药典》（2010 年版）规定，可见异物指存在于注射剂、滴眼剂中，在规定条件下，目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于 50μm。

溶液型注射液应澄明，混悬型注射液不得用于静脉及椎管注射，药物粒度应控制在 15μm 以下，含 20～50μm 的粒子不应超过 10%；乳状液不得用于椎管注射，乳状液注射液应稳定，不得有相分离现象，分散相乳滴的粒度 90%应在 1μm 以下，不得有大于 5μm 的乳滴。

（3）检测方法：可见异物检测法有灯检法或光散射法。一般注射剂两种检测方法均可以，但深色透明容器包装或液体颜色较深的品种应选用光散射法。取供试品，逐一检查，不得检出可见异物。

（4）光散射法仪器及原理：采用激光散射粒度测定仪，仪器由旋瓶装置、激光光源、图像采集器、数据处理系统和终端显示系统组成，并配有自动上瓶和下瓶装置。检查时供试品经上瓶装置被送至旋瓶装置，使其沿垂直中轴线高速旋转一定时间后迅速停止，同时激光光源发出的均匀激光束照射在供试品上，当药液漩涡基本消失，瓶内药液以惯性继续旋转，图像采集器在特定角度对旋转药液中悬浮的不溶性物质引起的散射光能量进行连续摄像，图像系统对采集的图像进行

处理，然后根据预先设定的阈值自动判定是否存在超过限度的不溶性粒子，同时记录检测结果，指令下瓶装置自动分拣出不合格供试品。

2. 无菌检查 任何注射剂在灭菌后，均应抽取一定数量的样品进行无菌检查。通过无菌操作制备的产品更应检查其无菌状况，《中国药典》（2010 年版）规定常用的无菌检测法为薄膜过滤法与直接接种法。

3. 热原或细菌内毒素检查 输液、小针剂、粉针剂、注射用原料等都要进行热原检查或细菌内毒素检查，以判定供试品中热原的限量是否符合规定。

七、印字、包装与贮存

质量检查合格的注射剂出厂前需印字包装，即在注射剂安瓿上印上制剂的名称、规格、批号及生产厂家等。包装多采用内衬瓦楞纸的纸盒，将注射剂安瓿分隔成行排列于盒内，包装可使制剂避光并防止运输、贮存、使用中破损，对保证注射剂稳定具有重要意义。目前印字、装盒、贴签、喷码、包装等印包联动机已在制药企业使用，使注射剂印字包装更加规范、效率更高。

八、处方举例

例 4-5：维生素 C 注射剂

【处方】

维生素 C	10.4g	依地酸二钠	0.005g
碳酸氢钠	4.9g	亚硫酸氢钠	0.2g
注射用水	加至 100.0ml		

【制法】 ① 在配制容器中，加入处方量 80%的注射用水，通二氧化碳至饱和；② 加入维生素 C 溶解后，分次缓缓加入碳酸氢钠，搅拌使完全溶解；③ 加入依地酸二钠和亚硫酸氢钠溶液，搅拌均匀；④ 调节药液 pH 值 6.0～6.2，添加二氧化碳饱和的注射用水至足量，用垂熔玻璃漏斗与膜滤器过滤；⑤ 溶液中通二氧化碳，并在二氧化碳气流下灌封；⑥ 最后于 100℃流通蒸汽灭菌 15min。

【注解】 ① 维生素 C 分子中有烯二醇式结构，显强酸性，注射时刺激性大，产生疼痛，故加入碳酸氢钠（或碳酸钠）调节 pH，以避免疼痛，并增强本品的稳定性；② 本品易氧化水解，原辅料的质量，特别是维生素 C 原料和碳酸氢钠，是影响维生素 C 注射液的关键。空气中的氧气、溶液 pH 值和金属离子（特别是铜离子）对其稳定性影响较大。因此处方中加入抗氧剂、金属离子络合剂及 pH 值调节剂，工艺中采用充惰性气体等措施，以提高产品稳定性。但试验表明，抗氧剂只能改善本品色泽，对制剂的含量变化几乎无作用，亚硫酸盐和半胱氨酸对改善本品色泽作用显著；③ 本品稳定性与温度有关。试验表明，用 100℃流通蒸汽 30min 灭菌，含量降低 3%；而 100℃流通蒸汽 15min 灭菌，含量仅降低 2%，故以 100℃流通蒸汽 15min 灭菌为宜。

【用途】 本品为维生素类药物，用于预防及治疗坏血病，并用于出血性素质，鼻、肺、肾、子宫及其他器官的出血。肌内或静脉注射，一次 0.1～0.25g，一日 0.25～0.5g。

第 7 节 输 液

一、概述

1. 输液的概念 输液（infusion solutions）是由静脉滴注输入体内的大剂量注射液（一次给药在 100ml 以上）。通常采用玻璃、塑料输液瓶或袋包装，不含任何防腐剂或抑菌剂。使用时可通过输液

器调整滴注速度，以补充体液、电解质、提供营养物质或给予治疗药物。由于其用量大而且直接进入血液循环中的，因此质量要求更高，生产工艺等亦与小体积注射剂有一定差异。

2. 输液的分类

（1）电解质输液：是一类用于补充体内水分、电解质，纠正体内酸碱平衡的输液。如氯化钠注射液、乳酸钠注射液等。

（2）营养输液：用于不能进食及危重患者补充营养的输液。营养输液有糖类输液、氨基酸输液、静脉脂肪乳剂等。糖类输液最常用的是葡萄糖注射液，此外，还有果糖、木醇糖等，氨基酸输液与脂肪乳输液。

（3）胶体输液：用于调节人体渗透压的一类输液。胶体输液有多糖类、明胶类、高分子聚合物类等，如右旋糖酐、淀粉衍生物、明胶、聚维酮（PVP）等。

（4）含药输液：含有治疗药物的输液，如紫杉醇、苦参碱输液等。

3. 输液的质量要求　输液的质量要求与小体积注射剂基本上是一致的，但由于其注射量大并直接注入血液循环系统中，因此质量要求指标更多：① 对无菌、无热原及无可见异物等质量要求更严格；② pH 应在保证疗效和制品稳定的基础上尽量接近人体血液 pH，过高或过低都会引起酸碱中毒和刺激性；③ 渗透压应为等渗或偏高渗；④ 输液中不得添加任何抑菌剂，也不能有产生过敏反应的异性蛋白及降压物质；⑤ 乳浊液型输液中液滴的粒度 90%应在 1μm 以下；⑥ 胶体输液，除符合注射剂有关质量要求外，代血浆应不妨碍血型试验，不妨碍红细胞的携氧功能，在血液循环系统内，可保留较长时间，易被机体吸收，不得在脏器组织中蓄积；⑦ 贮存过程中质量稳定。

二、输液的制备

1. 工艺流程　输液用玻璃容器或塑料容器包装，但其制备工艺流程大致相同，工艺流程见图 4-19。

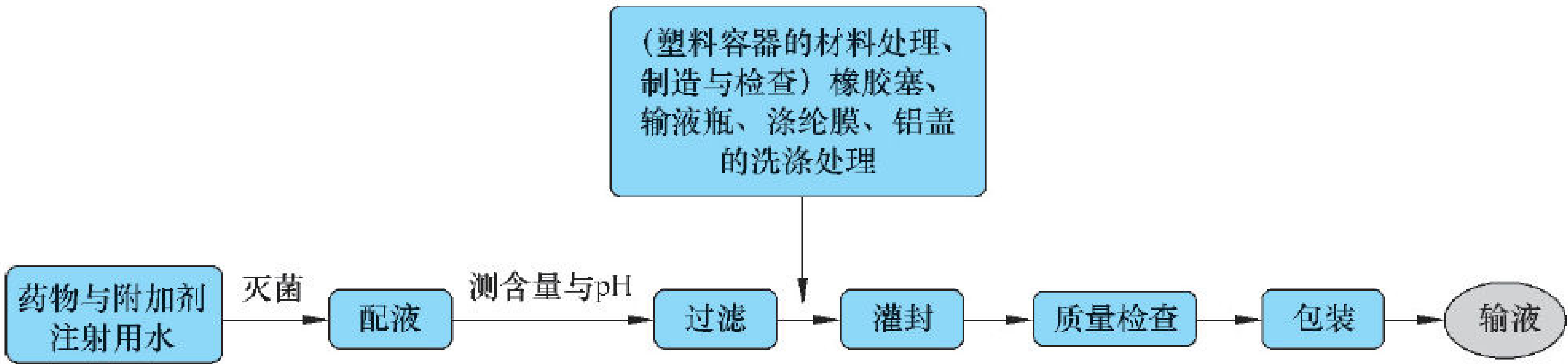


图 4-19　制备输液的工艺流程

2. 输液容器的处理

（1）玻璃输液瓶：① 由中性硬质玻璃制成，理化性质稳定，具有透明度高、便于检查、可高温灭菌（耐受 121℃）、水氧透过率低而使药液不易氧化变质等优点；② 有直接水洗、酸洗、碱洗等洗净方法，如制瓶车间的洁净度较高，瓶子出炉后立即密封，只需用过滤注射用水冲洗即可；③ 不同规格的玻璃输液瓶在同一条生产线上生产时，切换困难。

（2）塑料输液瓶：① 有无毒塑料聚乙烯（polyethylene，PE）瓶及聚丙烯（polypropylene，PP）瓶，具有耐腐蚀、机械强度高、化学稳定性强、可热压灭菌、重量轻、运输方便等优点；② 同时，由于直接采用无菌材料压制而成并与灌封操作同时在洁净区内完成，一般不用洗涤；③ 塑料输液瓶透明度差，不利于可见异物检查，水氧透过率较高，不适合灌装氨基酸类输液，高温灭菌易变形。

（3）塑料输液袋：主要采用无毒的聚氯乙烯（polyvinyl chloride，PVC）袋及非聚氯乙烯袋，具有柔软、透明、质轻、耐压、易加工、运输方便、不用清洗、成本低等特点，国外发展迅速，国内应用较少。

（4）丁基橡胶塞：由异丁烯和少量异戊二烯共聚而成，其具有优良的气密性和良好的耐热、耐老化、耐酸碱、减震性及毒性低等性能，有利于制剂稳定，不影响制剂质量。2004 年 SFDA 正式要求我国制药企业药品封装用胶塞以丁基橡胶塞全面取代天然橡胶塞。

3. 输液的配制 选用高质量原辅料采用浓配法配制，有利于去除杂质。注射用水一般按前述工艺制备，配液必须用新鲜注射用水。输液配制，通常加入 0.01%～0.5%的针用活性炭吸附杂质、热原、色素和助滤。多采用夹层罐配液，用具的处理要特别注意，避免污染热原。配制时称量必须严格核对原辅料的名称、规格、重量。配制好后，要检查半成品质量。

4. 输液的过滤 输液过滤方法、过滤装置与小体积注射剂基本相同，过滤多采用加压过滤法，效果较好。精滤多采用微孔滤膜，常用滤膜孔径为 0.65μm 或 0.8μm。

5. 输液的灌封 输液灌封由药液灌注、加膜、塞橡胶塞和轧铝盖 4 步组成。同小体积注射剂灌封一样，要在 100 级洁净室内完成，目前药厂多采用旋转式自动灌封、自动翻塞、自动落盖轧口联动机完成整个灌封过程，实现了联动化生产。灌封完成后，应剔除轧口松动的输液（以免灭菌时冒塞或贮存时变质），并立即灭菌。

6. 输液的灭菌 为减少微生物污染，输液从配液到灭菌应在 4h 内完成。根据输液的质量要求及输液容器大而厚的特点，输液灭菌一般要预热 20～30min，如果骤然升温，能引起输液瓶爆炸，通常 115℃灭菌 30min。塑料输液袋的灭菌，国内一些药厂采用 109℃灭菌 5min，由于灭菌温度较低，生产过程更要注意防止污染。输液灭菌要求 F_0 值大于 8min，常用 12min，目前灭菌器多配有 F_0 显示屏。

7. 输液的包装、运输与贮存 输液经质量检查合格后，应立即贴上标签（标签上应印有品名、规格、批号、日期、使用事项、生产厂家等项目），以免发生差错，贴好标签后装箱，封妥，送入仓库。包装箱上亦应印上品名、规格、生产厂家等项目。装箱时应注意装严装紧，便于运输。

三、输液的质量检查

1. 不溶性微粒 在符合有关可见异物检查规定后，《中国药典》(2010 年版）规定要采用光阻法或显微计数法检查输液中不溶性微粒的大小及数量。除另有规定外，不低于 100ml 的输液，每 1 毫升含不小于 10μm 的粒子不得超过 12 粒，含不小于 25μm 的粒子不得超过两粒。

2. 热原 每一批输液都必须进行热原检查，检查方法同小体积注射剂。

3. 无菌 检查方法同小体积注射剂，按《中国药典》(2010 年版）规定进行。

四、输液可能发生的问题及解决方法

输液剂生产中主要存在以下 3 个问题：不溶性微粒、染菌和热原问题。

1. 染菌 输液染菌后出现霉团、云雾状、浑浊、产气等现象，也有一些外观并无变化。如果使用这些输液，将会造成脓毒症、败血症、内毒素中毒，甚至死亡。染菌主要原因是生产过程污染严重、灭菌不彻底、瓶塞松动不严等，应特别注意防止。有些芽孢需 120℃ 30～40min，有些放射线菌 140℃ 15～20min 才能杀死。若输液为营养物质时，细菌易生长繁殖，即使经过灭菌，大量尸体的存在，也会引起致热反应。最根本的办法就是尽量减少制备生产过程中的污染，严格灭菌条件，严密包装。

2. 热原反应　临床上时有发生，关于热原的污染途径参见本章有关热原部分。

3. 不溶性微粒　注射液中常出现的微粒有炭黑、碳酸钙、氧化锌、纤维素、纸屑、黏土、玻璃屑、细菌和结晶等。较大的微粒，可造成局部循环障碍，引起血管栓塞；微粒过多，造成局部堵塞和供血不足，组织缺氧而产生水肿和静脉炎；异物侵入组织，由于巨噬细胞的包围和增殖可引起肉芽肿。此外，微粒还可引起过敏反应、热原样反应。微粒的主要来源：

（1）原料与附加剂：注射用葡萄糖有时可能含有少量蛋白质、水解不完全的糊精、钙盐等杂质；氯化钠、碳酸氢钠中常含有较高的钙盐、镁盐和硫酸盐；氯化钙中含有较多的碱性物质。这些杂质的存在，会使输液产生乳光、小白点、浑浊等现象。杂质含量较多时，不仅影响输液的澄明度，而且影响药液的稳定性。因此应严格控制原辅料的质量，我国已制定了输液用原辅料质量标准。

（2）输液容器与附件：输液中发现的小白点主要是钙、镁、铁、硅酸盐等物质，这些物质主要来自橡胶塞和玻璃输液容器。有人对聚氯乙烯袋与玻璃瓶盛装输液后不断振摇 2h，发现前者产生的微粒比后者多 5 倍，经过薄层层析以及红外光谱分析，表明微粒为增塑剂邻苯二甲酸二乙酯（DEP），这种物质对人体有害。

（3）生产工艺以及操作：车间洁净度差，容器及附件洗涤不净，滤器的选择不恰当，过滤与灌封操作不合要求，工序安排不合理等都会增加可见异物的不合格率，因此，应严格遵循 SOP（standard operation practice）。近年来采用层流净化空气，微孔薄膜滤过和联动化等措施，使输液的不溶性微粒大为减少。

（4）医院输液操作以及静脉输液器的问题：配药室卫生环境不合格、无菌操作不严、静脉滴注装置不净或不恰当的输液配伍都可引起输液的污染。目前我国一次性输液器都安装了终端过滤器（0.8μm 孔径的薄膜），可有效解决使用过程中微粒污染问题。

五、处方举例

例 4-6： 紫杉醇静脉乳剂（paclitaxel emulsion injections）

【处方】

紫杉醇	0.24g	聚氧乙烯蓖麻油	6.32g
乙醇	6.4g	Pluronic F68	4.5g
卵磷脂	4.5g	5%葡萄糖溶液	500ml
大豆油	0.64g		

【制法】　①按处方量称取各组分，将紫杉醇溶解于乙醇中，然后加入卵磷脂、大豆油和聚氧乙烯蓖麻油，充分混合后形成油相浓缩液；②将 Pluronic F68 溶于水中形成水溶液；③使用时，把上述 Pluronic F68 水溶液溶解于葡萄糖溶液中，再加入油相浓缩液，充分振摇制成乳剂。

【注解】　①处方中主药紫杉醇几乎不溶于水，采用聚氧乙烯蓖麻油作为增溶剂来增加其溶解度，使其溶于油相，形成浓缩液；②Pluronic F68 与卵磷脂为混合乳化剂；③紫杉醇是疗效确切的抗肿瘤药物，口服生物利用度差，多制成注射剂；④处方中大量应用聚氧乙烯蓖麻油会导致组胺释放，产生严重的过敏反应，降低了临床用药的安全性，增强了毒副作用。

第 8 节　注射用无菌粉末

一、概述

1. 注射用无菌粉末　又称粉针剂，指药物制成的供临用前用灭菌注射用水（或适宜无菌溶液

如 0.9%氯化钠溶液）溶解后注射的无菌粉末。

2. 分类 注射用无菌粉末按制备方法不同可分为注射用无菌分装产品和注射用冷冻干燥制品。

3. 应用 此种剂型适于在水溶液中不稳定，特别是对湿热敏感的药物，尤其生物制剂，如某些抗生素（青霉素 G、头孢类）及一些酶制剂（胰蛋白、辅酶 A）等。近年来中药注射剂制成粉针剂的品种也逐渐增多，中药提取物经超滤分离纯化后冷冻干燥制成粉针剂，使制剂质量及稳定性都有很大提高，如双黄连粉针剂等。

二、注射用无菌分装产品

注射用无菌分装产品是将符合注射要求的药物粉末在无菌操作条件下直接分装于洁净灭菌的小瓶或安瓿中，密封而成的粉针剂。

1. 注射用无菌分装产品的工艺流程 见图 4-20 所示。在无菌分装之前，首先要了解待分装原辅料的理化性质，如：① 原辅料的热稳定性，以确定产品最后能否进行灭菌处理；② 原辅料的临界相对湿度，生产中分装室的相对湿度必须控制在临界相对湿度以下，以免吸潮变质；③ 原辅料的粉末晶型与松密度等，以便制定合理的分装工艺及环境条件，以利于分装。

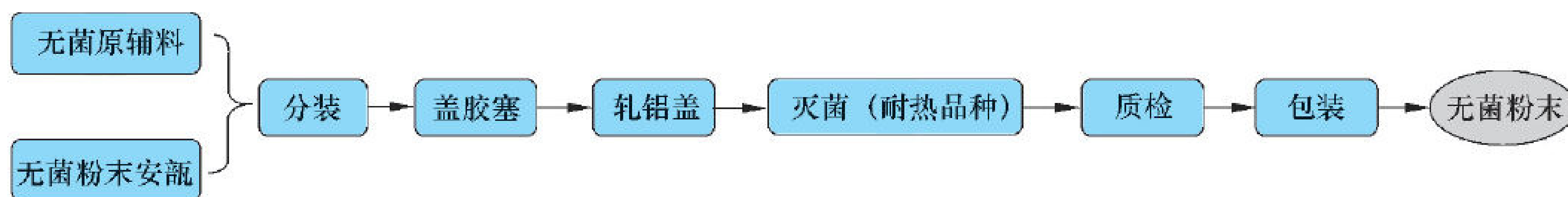


图 4-20 制备注射用无菌分装产品的工艺流程

2. 无菌粉末的分装

（1）需无菌分装室（车间）：无菌分装必须在 GMP 认证的无菌粉末分装室进行。

（2）器具、环境、人员的无菌处理：按小体积注射剂要求。

（3）原料可用喷雾干燥法或灭菌结晶法制得：两种制法都可，必要时应在无菌条件下进行粉碎、过筛等处理，得到符合注射用的无菌粉末。安瓿、胶塞等均应符合注射剂要求，且均须灭菌处理。

（4）分装：分装后小瓶应立即加塞并用铝盖密封，安瓿用火焰熔封。药物的分装及安瓿的封口须在局部 100 级层流洁净条件下进行。青霉素分装车间不得与其他抗生素分装车间轮换使用，以防交叉污染。

（5）灭菌与异物检查：耐热品种（如青霉素）可补充灭菌，以确保安全，异物检查一般在传送带上目检。

三、注射用冷冻干燥产品

注射用冷冻干燥产品是将药物水溶液采用冷冻干燥法除去溶剂而得到的疏松粉针剂。冷冻干燥法特别适于湿热敏感的药物，尤其是生物制剂。

1. 冷冻干燥产品的特点 ① 可防止热敏药物加热分解变质；② 产品质地疏松，溶解性好；③ 含水量低（一般在 1%～3%范围内），干燥在真空条件下进行，不易引起药物氧化，有利于制剂长期贮存；④ 产品中微粒物质杂质比直接分装生产引入的少。

冷冻干燥产品不足之处在于不能随意选择溶剂，生产需特殊设备，成本较高。

2. 冷冻干燥产品的工艺流程 如图 4-21 所示。

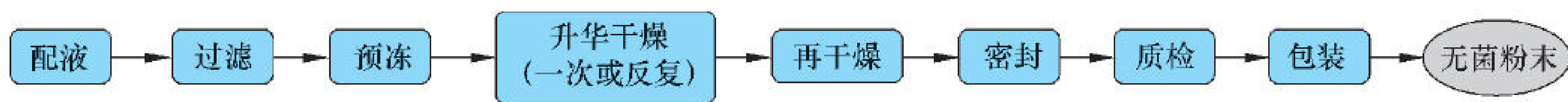


图 4-21　制备注射用冷冻干燥产品的工艺流程

3. 冷冻干燥产品的生产工艺

(1) 药液的准备：按照注射剂生产工艺要求进行配液、过滤、灌装等操作，将无菌药液灌入安瓿后，按下列程序进行操作。

(2) 预冻：是恒压降温过程。制品在干燥除水之前必须经预冻过程，药液随温度的下降冻结成固体，一般温度应降至产品共熔点以下 10～20℃以保证冷冻完全。若预冻不完全，在减压过程中可能产生沸腾“喷瓶”或表面凹凸不平的现象，新产品研制时，先应测定其低共熔点（eutectic point）。

(3) 升华干燥：升华干燥首先是恒温减压过程，然后是恒压升温，使固态水升华除去。升华干燥法可分为一次升华法和反复升华法，前者适用于溶液黏度不大，共熔点为－20～－10℃的制品，操作时先将预冻制品减压，待真空度达一定数值时，启动加热系统缓缓加热，使制品中的冰升华除去。反复升华法是多次重复一次升华过程，即使制品在共熔点与共熔点以下 20℃之间反复预冻升华干燥，此法有利于水分的升华，所得制品疏松，适于结构较复杂、黏稠及熔点较低的制品，如蜂蜜、蜂王浆等产品。

(4) 再干燥：当升华干燥完成后，为进一步除去残余水分，在减压条件下，温度继续升高，并保持一段时间，可使已升华的水蒸气或残留的水分被抽尽。再干燥可保证冻干制品含水量低于 1%，并有防止回潮作用。再干燥的温度根据产品性质确定，如 0℃、25℃等。制品在保温干燥一段时间后，整个冻干过程即告结束。

(5) 密封：冷冻干燥结束后应立即密封，如用安瓿则熔封，如用小瓶，则加胶塞及压铝盖。

4. 冷冻干燥中存在的问题及处理方法

(1) 含水量偏高：① 安瓿中装入的药液过厚（超过 10～15mm），升华干燥过程中热量供给不足，使蒸发量减少，真空度不够或冷凝器温度偏高等，均可能使含水量偏高；② 可采用旋转冷冻机及其他相应的方法解决。

(2) 喷瓶：① 如果供热太快，受热不匀、预冻温度过高或升华干燥减压太快，则易在升华过程中使制品部分液化，在真空减压条件下，从已干燥的固体界面下喷出形成喷瓶；② 控制预冻温度在共熔点以下 10～20℃，同时加热升华的温度不要超过共熔点可有效防止喷瓶。

(3) 产品外形不饱满或萎缩形成团粒：① 制品液体黏稠、结构致密时，冷冻过程中刚开始形成的表面膜壳影响水蒸气的逸出，冻干结束后，停留在膜壳内的水分导致制剂潮解而萎缩或形成团粒；② 可采用加填充剂（甘露醇、氯化钠）或反复升华法加以解决。

四、无菌粉末的质量检查

注射用无菌粉末的质量要求除应符合《中国药典》(2010 年版）对注射用原料药物的各项规定外，还应符合下列要求：① 粉末无可见异物，配成溶液或混悬液后澄明度检查应合格；② 不溶性微粒检查合格；③ 粉末细度或结晶度应适宜，便于分装；④ 无菌、无热原。

五、处方举例

例 4-7：注射用奥扎雷格钠冻干粉针剂（Ozagrel Sodium for Injection）

【处方】 奥扎雷格钠 20.0mg 甘露醇 5.0mg
右旋糖酐 5.0mg 注射用水 适量

【制法】 ①将处方中的奥扎雷格钠、甘露醇、右旋糖酐加水配成水溶液；②在－45℃预冻120min，取出在室温下融化30min左右；③再在同等条件下预冻后将冷冻物于－45℃再冻干24h，得白色疏松冻干块状物。

【注解】 ①处方中甘露醇、右旋糖酐为冻干填充剂，有利于成形；②某些出血性疾病患者（如出血性脑梗死、硬膜外出血、颅内出血或并发有原发性脑室内出血、消化道出血、皮下出血）、有过敏史及脑梗患者禁用。重症高血压患者、重症糖尿病、血小板减少患者慎用。与抗血小板剂、血栓溶解剂、抗凝血剂合用时应慎用，并注意监测调整用药剂量；③避免与含钙输液混合使用。

第9节 滴 眼 剂

一、概述

直接用于眼部的制剂统称为眼用制剂。它分为眼用液体制剂（滴眼剂、洗眼剂、眼内注射剂及固体形式包装、另备溶剂、在临用前配成溶液或混悬剂的药物）、眼用半固体制剂（软膏剂、凝胶剂）、眼用固体制剂（膜剂、眼用丸剂、眼内插入剂）。眼部给药后，在眼球内外部发挥局部治疗作用。近年来，一些眼用新剂型如接触眼镜等也已逐步应用于临床，本节主要介绍滴眼剂。

1. 滴眼剂的概念 滴眼剂（eye drops）系供滴入眼内使用的无菌液体制剂（溶液型、乳浊液型或混悬液型）。滴眼剂可用于抗菌、抗炎、降低眼内压、收敛、散瞳、缩瞳、局麻、保护及诊断、滑润或代替泪液用。

2. 滴眼剂的质量要求 眼睛是人体最娇嫩的器官之一，滴眼液虽然是外用剂型，但质量要求类似注射剂，对渗透压、pH、无菌、可见异物等都有严格的要求。

（1）可见异物与粒度：滴眼剂同注射剂一样需按《中国药典》(2010年版）附录采用灯检法或光散射法检查可见异物；混悬型滴眼剂需采用显微镜法或光散射法进行粒度检测，一般一个涂片中大于50μm的粒子不得超过2个，且不得检出大于90μm的粒子。

（2）pH：pH不当可对眼部产生较强的刺激性，甚至损伤角膜，同时pH不当可增加泪液的分泌，导致药物迅速流失。正常眼睛可耐受的pH值为5.0～9.0。

（3）渗透压：《中国药典》(2010年版）规定滴眼剂应与泪液等渗（除另有规定外）。眼球能适应的渗透压范围相当于0.6%～1.5%的氯化钠溶液，超过2%就有明显的不适。低渗溶液应该用合适的调节剂调成等渗，如可用氯化钠、硼酸、葡萄糖等进行调节。

（4）无菌：眼外伤及术后用滴眼剂要求绝对无菌，通常为单剂量包装并不得加入抑菌剂。一般滴眼剂要求无致病菌（不得检出铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌）。滴眼剂是多计量包装，患者在多次使用时，很易染菌，所以要加抑菌剂，使它在被污染后，于下次再用之前恢复无菌。用于眼部创伤的滴眼剂要求绝对无菌，且不得添加任何抑菌剂。

（5）稳定性：很多眼用药物，如毒扁豆碱、后马托品等，不稳定、易水解而失活。在滴眼剂的处方设计时，在保持药物有效性的前提下，应尽可能满足药物稳定所需的条件。

（6）黏度：以4.0～5.0mPa·s为宜。

3. 药物的吸收途径 眼由眼睑、眼球、眼附属器官3部分构成，而眼球壁由3层同心膜组成

(图 4-22)。药物溶液滴入结膜内主要通过经角膜渗透和不经角膜渗透（又称结膜渗透）两条途径吸收。由于角膜表面积较大，经角膜是眼部吸收的最主要途径，有些药物滴眼给药可转运至眼后部发挥治疗作用。药物与角膜表面接触并渗入角膜，进一步进入房水，经前房到达虹膜和睫状体，药物主要被局部血管网摄取，发挥局部作用。另一条途径是药物经眼球进入体循环的主要途径，即药物经结膜吸收，并经巩膜转运至眼球后部，结膜内血管丰富，结膜和巩膜的渗透性能比角膜强，药物在吸收过程中可经结膜血管网进入体循环，不利于药物进入房水，同时也有可能引起药物全身吸收后的副作用。

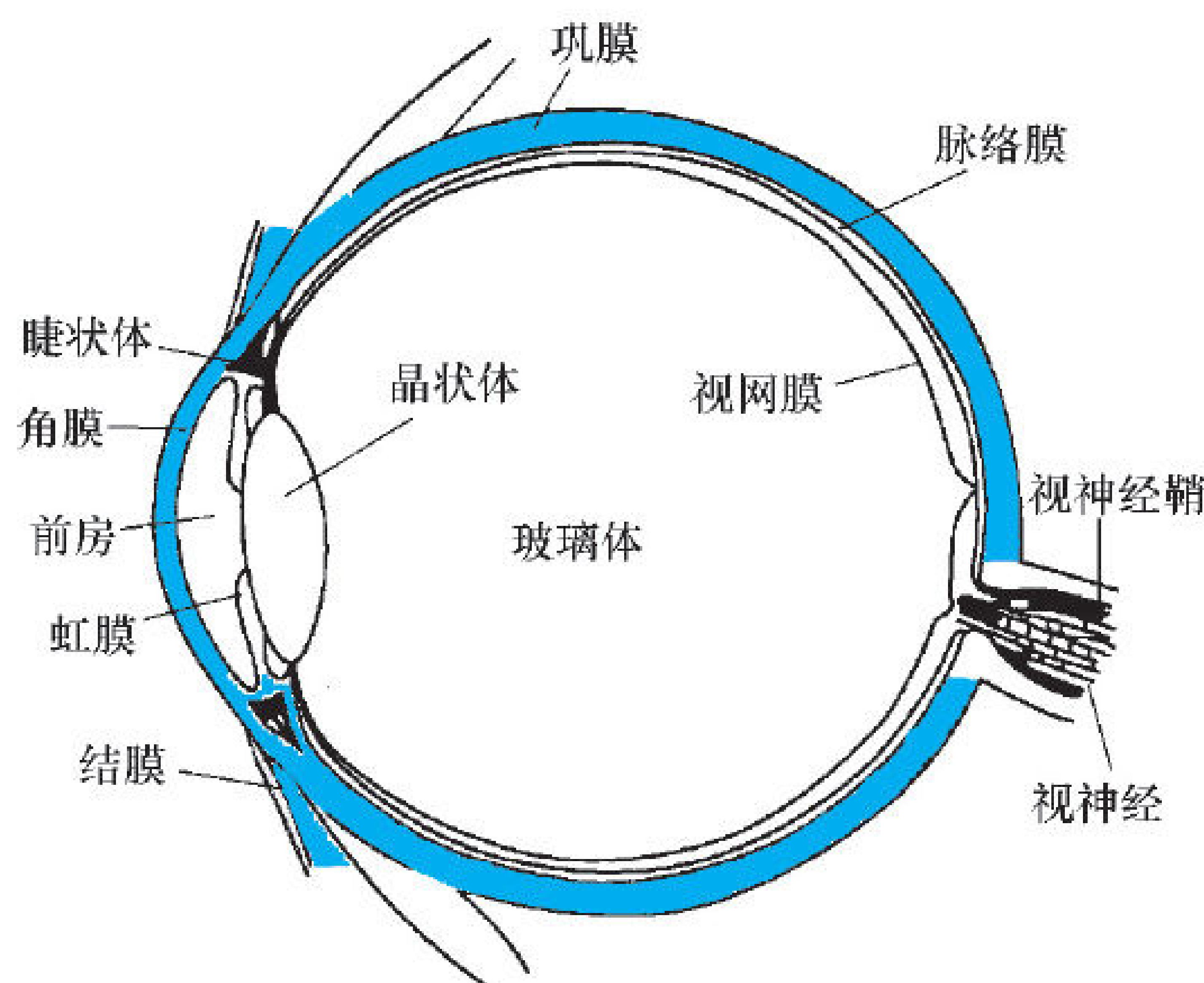


图 4-22　眼的结构

此外，药物尚可通过眼以外的部位给药后分布到眼球，有些药物能透过血管与眼球间的血—水屏障，但有些药物全身给药后往往达到中毒浓度后才能发挥治疗作用，因此作用于眼的药物多采用局部给药。

4. 影响药物吸收的因素

(1) 药物从眼睑缝隙的损失：人正常泪液容量约 7μl，若不眨眼，可容纳 30μl 左右的液体。通常一滴滴眼液 50～70μl，大约 70%的药液会从眼部溢出而损失，若眨眼则有 90%的药液损失。加之泪液对药液的稀释，损失更大，因而应增加滴药次数，每次 1～2 滴即可，这样有利于提高主药的利用率。

(2) 药物从外周血管消除：药物在进入眼睑和眼结膜的同时也通过外周血管从眼组织消除。眼结膜的血管和淋巴管很多，并且当有外来物引起刺激时，血管扩张，因而透入结膜的药物有很大比例将进入血液，并有可能引起全身性副作用。

(3) pH 与 pKa：角膜上皮层和内皮层均有丰富的类脂物，因而脂溶性药物易渗入，水溶性药物则较易渗入角膜的水性基质层，两相都能溶解的药物容易通过角膜，完全解离的药物难以透过完整的角膜。

(4) 刺激性：眼用制剂的刺激性较大时，使结膜的血管和淋巴管扩张，不仅增加药物从外周血管的消除，而且能使泪液分泌增多。泪液将稀释药物，并溢出眼睛或进入鼻腔和口腔，从而影响药物的吸收利用，降低药效。

(5) 表面张力：滴眼剂表面张力愈小，愈有利于泪液与滴眼剂的充分混合，也有利于药物与角膜上皮接触，使药物容易吸收。

(6) 黏度：增加黏度可延长药物在眼部的滞留时间，有利于药物的吸收。

二、滴眼剂的附加剂

滴眼剂多以水为溶剂，主要的附加剂有 pH 调节剂、等渗调节剂、抗氧剂、增稠剂及抑菌剂，与注射剂的附加剂基本相同。药物若为水不溶性时，可考虑制成乳状液或混悬液。

1. pH 调节剂　常选用适宜的缓冲液作溶剂，使滴眼剂的 pH 稳定在一定范围内，不仅对主药的溶解度和稳定性有影响，还能够发挥药物的最佳疗效和减少刺激性。

（1）磷酸盐缓冲液：以无水磷酸二氢钠 8g 配成 1000ml 溶液，无水磷酸氢二钠 9.47g 配成 1000ml 溶液。按不同比例配合得 pH 值 5.9～8.0 的缓冲液，按等量配合的 pH 值为 6.8 最常用，其适用的药物主要有麻黄碱、阿托品、东莨菪碱等。

（2）硼酸盐缓冲液：先配成 1.24%的硼酸溶液及 1%硼砂溶液，再按不同量配合可得 pH 值 6.7～9.1 的缓冲液，能使磺胺类药物的钠盐溶液稳定而不析出结晶。

（3）硼酸缓冲液：以 1.9g 硼酸溶于 100ml 纯化水中制成，pH 值为 5，其适用的药物主要有盐酸普鲁卡因、盐酸丁卡因、肾上腺素等。

2. 渗透压调节剂　眼球能适应的渗透压范围相当于 0.6%～1.5%的氯化钠溶液，可按照注射剂调节等渗的计算方法，用氯化钠、葡萄糖、硼酸、硼砂或其他适宜物质调节。

3. 抑菌剂　滴眼剂是多剂量制剂，不但要求抑菌剂有效，还要求作用迅速，在两次使用的间隔时间内发挥抑菌效果。用于眼用制剂的抑菌剂要求对眼无刺激，适用的品种按化学结构不同可分为以下几类：

（1）有机汞类：为常用的抑菌剂。①0.002%～0.005%的硝酸苯汞，在 pH 值 6～7.5 时作用最强，与氯化钠、碘化物、溴化物等有配伍禁忌；②硫柳汞，在弱酸或弱碱性溶液中发挥效力较好，在酸性较强时稳定性较差。

（2）醇类：①0.35%～0.5%的三氯叔丁醇，在弱酸中作用好，与碱有配伍禁忌；②0.5%的苯乙醇，配伍禁忌很少，但单独用效果不好，对其他类抑菌剂有良好的协同作用；③0.3%～0.6%的苯氧乙醇，对铜绿假单胞菌有特殊的抑菌力。

（3）羟苯酯类：常用的有甲酯、乙酯和丙酯。0.03%～0.06%的乙酯可单独使用，0.16%的甲酯和 0.02%的丙酯常混合使用，在弱酸中作用强。

（4）季铵盐类：常用的有 0.001%～0.002%的苯扎氯铵和苯扎溴铵，系阳离子型表面活性剂，抑菌力很强，也很稳定。

（5）酸类：常用的为 0.15%～0.2%的山梨酸，对真菌有较好的抑菌力，适用于含有聚山梨酯类的眼用制剂。

4. 黏度调节剂　适当的增加滴眼剂的黏度，可以降低其刺激性，延长药物在眼部的滞留时间且较少流失量，有利于药物的吸收。滴眼剂合适的黏度是 4.0～5.0mPa·s。常用的黏度调节剂是甲基纤维素（MC）、聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）、聚维酮（PVP）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）等。

5. 其他　根据需要可选择性加入稳定剂、增溶剂、助溶剂等。

三、滴眼剂的制备

1. 工艺流程　滴眼剂的制备方法与小容量注射剂基本相同，工艺流程如图 4-23 所示。

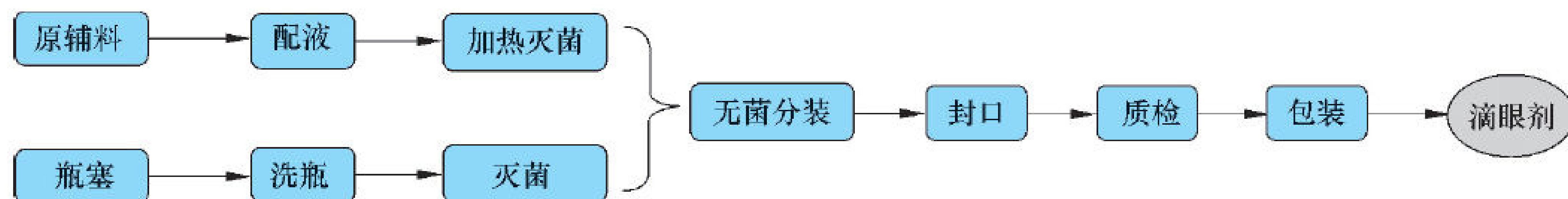


图 4-23　制备滴眼剂的工艺流程

遇热不稳定药物滴眼剂的生产工艺与一般滴眼剂相似，但需在无菌操作条件下进行，且采用过滤除菌。外伤及眼部手术用滴眼剂，按小体积注射剂生产工艺进行，且需单剂量包装，除另有

规定外，每个容器的装量应不超过 10ml。

2. 滴眼剂的制备

（1）容器及附件的处理：目前滴眼剂多采用塑料瓶为包装容器，其价廉、轻便、不易破碎。但因塑料中某些成分可能进入药液，因此需通过试验验证后方可使用。容器洗净方法同注射剂，容器多采用气体进行灭菌。

（2）配液与过滤：药物、附加剂用适量溶剂溶解，必要时加活性炭（0.05%～0.3%）处理，经滤棒、垂熔滤球或微孔滤膜过滤至澄明，加溶剂至足量，灭菌后做半成品检查。眼用混悬剂的配制，先将固体药物粉末灭菌，另取表面活性剂、助悬剂加少量灭菌蒸馏水配成黏稠液，再与主药用乳匀机搅匀，添加无菌蒸馏水至全量。

（3）无菌灌装：过滤后药液经半成品检验合格后进行灌装，目前滴眼剂多采用减压灌装。

四、滴眼剂的质量检查

滴眼剂的质量检查按《中国药典》(2010 年版）应进行可见异物、粒度、装量沉降体积比、渗透压摩尔浓度、无菌等项目检查。

五、处方举例

例 4-8：阿昔洛韦滴眼液（acyclovir eye drops）

【处方】

阿昔洛韦	0.1g	硼酸	0.68g
硼砂	0.68g	氯化钠	0.28g
硫柳汞	0.02g	注射用水	加至 100.0ml

【制法】①将处方中阿昔洛韦、硼酸、硼砂、氯化钠及硫柳汞加入热注射用水中，搅拌、溶解、过滤；②加注射用水至全量，搅匀，热压灭菌后无菌分装，即得。

【注解】①处方中阿昔洛韦为主药；②硼酸与硼砂构成缓冲对，与水形成缓冲溶液；③氯化钠为渗透压调节剂；④硫柳汞为防腐剂；⑤本品是以水为溶剂的澄明液体，用于治疗病毒性角膜炎及角膜溃疡等；⑥本品低温时可有结晶析出，微温即溶。

学习重点

注射剂指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供注入体内的溶液、乳状液、混悬液、供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂。注射剂一般由药物、溶剂和附加剂组成，按临床用途可分为小体积注射剂、输液剂、注射用粉针剂及注射用浓溶液 4 种。注射剂的溶剂主要为注射用水，根据需要也可选用注射用油或注射用非水溶剂，注射用水的制备及其质量对注射剂质量起着至关重要的作用。热原对人体有严重危害，注射剂生产要防止其污染，采取高温法及酸碱法除去容器、用具上的热原，离子交换法、蒸馏法及反渗透法除去水中热原，吸附法、超滤法及凝胶过滤法除去药液中的热原。为确保注射剂的安全、有效和稳定，注射剂中常加入增溶剂、润湿剂或乳化剂、pH 和等渗调节剂、抑菌剂、抗氧剂、止痛剂、填充剂等附加剂，同时按 GMP 要求在一定洁净度的洁净室生产并进行灭菌（或无菌操作生产）。热压灭菌法是注射剂生产中最常用的灭菌方法，F_0 值是检验该法灭菌可靠性的参数；注射剂（尤其是输液剂）质量要求高，药典对于无菌、无热原、pH、渗透压、安全性等指标均有严格的规定，渗透压调节可采用冰点降低数据法及氯化钠等渗当量法。

输液剂常易出现不溶性微粒、染菌及热原问题，要根据问题产生的原因加以解决。滴眼剂系指供滴入眼内使用的无菌液体制剂（溶液型、乳浊液型或混悬型），虽然是外用剂型，但质量要求与注射剂类似。

思　考　题

1. 简述制药用水的分类及应用范围。
2. 何为热原？注射剂生产中有哪些途径可以污染热原？如何除去污染的热原？
3. 输液剂生产常易出现的问题及解决办法是什么？
4. 100 级洁净区的适用范围是多少？

（于　莲）

第5章 散剂

学习要求

1. 掌握 Noyes-Whitney 方程及应用，粉体的密度和孔隙率的概念，影响粉体流动性的因素与改善方法；固体分散体的概念、类型、速效与缓释原理、常用载体及制备方法；包合物的概念、常用的包合材料及制备方法；微囊的概念、常用微囊的囊材及微囊化方法（以单凝聚法和复凝聚法为主）、成囊的条件和影响成囊的因素；散剂的制备流程。

2. 熟悉固体剂型的体内吸收路径，粉体粒子的粒径与粒度分布概念，粒子形态分类和粒子的比表面积计算，粉体孔隙率的计算，粉体的流动性及表示方法，粉体的吸湿性与润湿性；固体分散体的特点；包合物的特点；微囊的特点；粉碎、过筛和混合等单元操作。

3. 了解粉体、粉体学概念，粉体的充填性、压缩性、黏附性与凝聚性；固体分散体的物相鉴别；包合物的验证；微囊的质量评价；散剂的质量检查及包装等。

第1节 固体制剂概述

一、概述

1. 固体剂型的种类 固体剂型在临床使用和新药开发中为首选的剂型，约占药物制剂的 70% 以上。常用的固体剂型包括散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、滴丸剂、膜剂等。

2. 固体制剂的特点

（1）与液体制剂相比的优点：具有生产制造成本较低，物理、化学稳定性好，服用与携带比较方便等优点。

（2）相同的单元操作：固体制剂制备过程的前处理经历的单元操作相同，以保证药物的均匀混合与准确剂量，各剂型之间存在密切的联系。

（3）口服后有溶解过程：固体制剂中的药物在体内溶解后才能透过生理膜，被吸收进入血液循环中。因此，固体制剂的胃肠道吸收过程对药物制剂的研究、生产和临床应用都有重要的指导意义。

3. 固体剂型的制备工艺流程 如图 5-1 所示。① 在固体剂型的制备过程中，常需要对固体物料进行粉碎前的预处理，所谓物料的预处理是将物料加工成符合粉碎所要求的粒度和干燥程度等；② 然后对处理过的物料进行粉碎、过筛、混合等单元操作，从而加工成符合药典要求的各种固体剂型；③ 如将药物与辅料均匀混合后直接分装，可制备成散剂；将物料混合均匀后制粒、干燥、

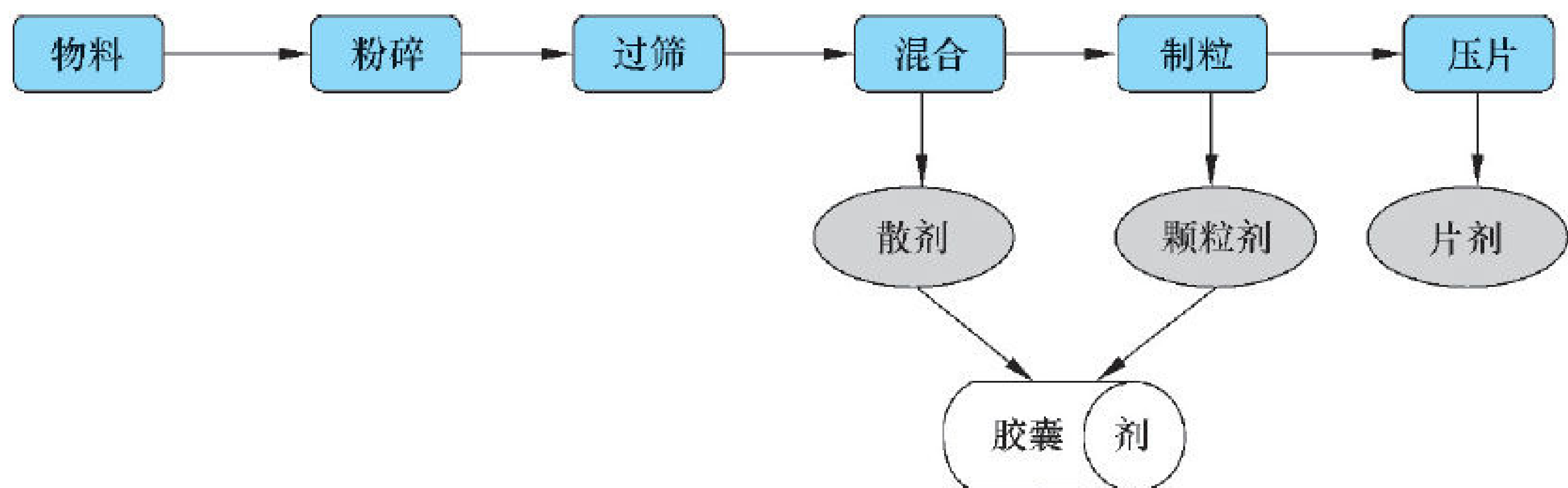


图 5-1 制备固体剂型的工艺流程

分装，可制备成颗粒剂；将颗粒或粉末压缩成形可制备成片剂；将混合的粉末或颗粒分装入胶囊中，可制备成胶囊剂等；④粉碎、过筛、混合是固体制剂生产的主要单元操作，直接影响固体物料的流动性、充填性和混合度。

二、固体剂型的胃肠道吸收过程

1. 吸收过程 固体剂型口服后，药物不能立即与胃肠液接触而被吸收，一般需要经过以下过程，如图 5-2 所示。

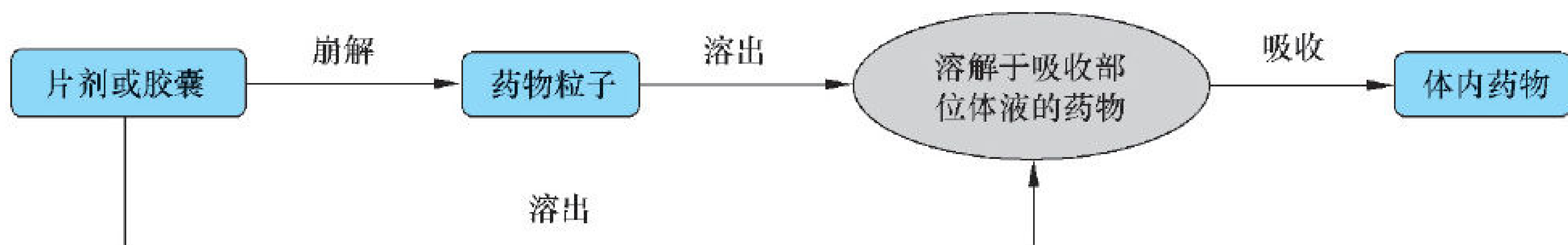


图 5-2 固体剂型在体内的吸收过程

2. 吸收的阶段 固体剂型在体内的吸收过程可划分为两个阶段，即以剂型因素为主的药物由制剂中释放、溶出的过程和以生理因素为主的药物通过生物膜吸收的过程。一般情况下，胃肠道吸收药物的量与溶出量成正比，由于剂型、处方和制备工艺的不同，常使药物剂型具有不同的生物学特征，从而影响药物的吸收和药效，出现同一药物制成不同剂型后，其吸收部位、起效时间、持续时间、作用强度等有较大差异。

3. 口服固体制剂的吸收顺序 固体制剂口服给药后，药物需要从制剂中溶出，才能经胃肠道上皮细胞膜吸收进入血液循环中而发挥其治疗作用。不同的固体剂型，药物吸收前经历的过程也不同。片剂和胶囊在胃肠道中要经历崩解、分散和溶出的全过程；颗粒剂主要经历分散和溶出过程；而散剂由于比表面积大，易分散，服用后可不经崩解和分散过程，因此药物的溶出、吸收和起效均较快。一般认为，口服固体剂型吸收快慢的顺序是：散剂＞颗粒剂＞胶囊剂＞片剂。

对于一些难溶性药物或溶出速度很慢的药物来说，药物的溶出过程是其吸收的限速过程。药物的溶出速度小，吸收慢，则血药浓度就难以达到有效治疗浓度。大多数药物以被动扩散的方式被吸收进入体内，因此药物从制剂中溶出过程是影响药物吸收的主要因素。

三、难溶性药物的溶出

1. 溶出的影响 口服固体药物制剂后，若药物为水溶性，其崩解后可立即进入分散、溶出过程，能够迅速被吸收，则崩解是水溶性药物吸收的限速过程。对难溶性药物而言，药物从固体制剂中溶出的速度很慢，尽管崩解分散过程很快，但其吸收过程往往受到药物溶出速度的限制，因此溶出是难溶

性药物吸收的限速过程。药物的溶出速度小，吸收慢，则血药浓度就难以达到有效治疗浓度。

2. 溶出速度公式 固体药物制剂在胃肠道崩解、分散形成小固体粒子，这些小固体粒子与胃肠液接触后，药物溶解于其中，并在固—液界面之间形成扩散层（图 5-3），药物在扩散层中饱和浓度 Cs 与总体介质浓度 C 形成浓度差。由于浓度差（$Cs-C$）>0 的存在，溶解的药物不断向总体介质中扩散，其溶出速度可用 Noyes-Whitney 方程描述（见式 5-1）：

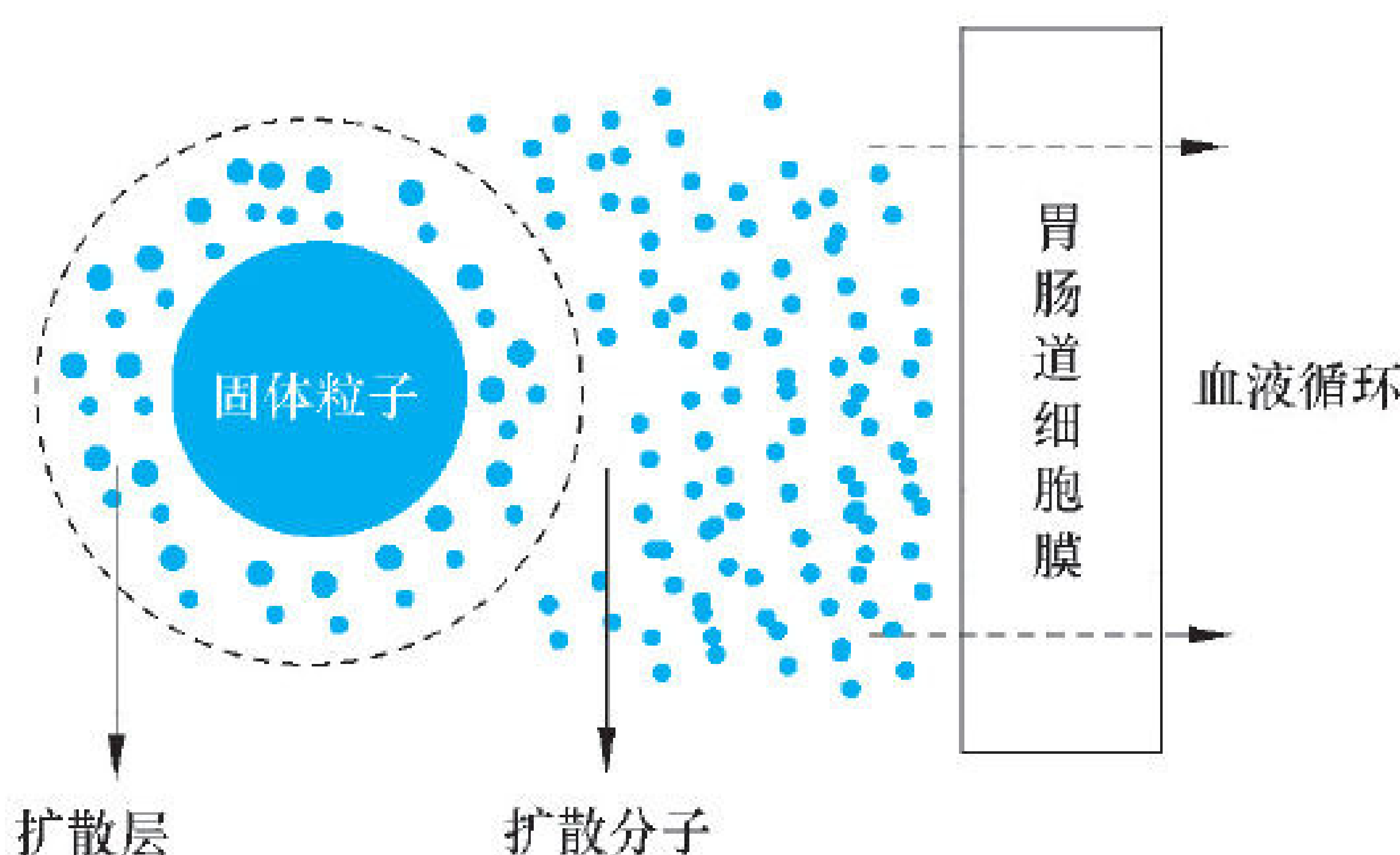


图 5-3 药物溶出原理示意图

$$dC/dt=DS/Vh\ (Cs-C) \tag{5-1}$$

式（5-1）中，dC/dt 为药物的溶出速度；D 为溶解药物的扩散系数；S 为固体药物的表面积；V 为溶出介质的体积；h 为扩散层厚度；Cs 为药物在液体介质中的溶解度；C 为 t 时间药物在胃肠液或溶出介质中的浓度。

由于某一特定药物在固定的溶出条件下，其 D、V 和 h 为一定值，可用该药特定的溶出速度常数 k 来表达，即：$k=D/Vh$。

则式（5-1）可简化为

$$dC/dt=kS\ (Cs-C) \tag{5-2}$$

式（5-2）中，（$Cs-C$）为扩散层与总体介质的浓度差。在胃肠道中，溶出的药物不断地透过生物膜吸收进入血液循环，形成漏槽状态（sink state）。与 Cs 相比，C 值很小，即 $Cs \gg C$，C 值可忽略不计，则式（5-2）进一步简化为

$$dC/dt=kSCs \tag{5-3}$$

3. 改善溶出速度的方法 从式（5-3）可知，溶出速度（dC/dt）与药物的溶出速度常数 k、固体药物颗粒的表面积（S）和药物溶解度（Cs）成正比。增加药物的表面积，改善药物的溶解度可促进药物的溶出速度。故可采取以下措施来加以改善药物的溶出速度：① 增大药物的溶出面积：采用机械粉碎或微粉化技术减小粒径，加速固体制剂崩解等措施，使药物颗粒与体液充分迅速的接触，加快药物的溶出速度、改善吸收；② 增大溶解速度常数：加强搅拌，以减少药物扩散边界层厚度或提高药物的扩散系数；③ 提高药物的溶解度：提高温度，改变晶型，制成固体分散物等。

对于难溶性药物或溶出速度很慢的药物，通过减小粒径而增大其在溶出介质中的表面积以促进溶出，在制剂上具有现实意义。粉碎技术、药物的固体分散技术、药物的包合技术等可以有效地提高这类药物的溶解度或溶出表面积。

（赵永星）

第 2 节 粉体学基础

一、概述

1. 粉体学的概念 粉体（powder）是由无数个相对较小的颗粒状物质构成的集合体，研究粉体的基本性质及其应用的科学称为粉体学（micromeritics）。颗粒是构成粉体的最小单元，粉体的

颗粒微观尺度和结构的量变，可引起粉体宏观特性的质变。因此，粉体的构成应该满足 3 个条件：①微观的基本单元是小固体颗粒；②宏观上是大量颗粒的集合体；③颗粒之间有相互作用。粉体的尺寸有没有一个尺度限制呢？按照 Allen 和 Heywood 等的观点，粉体没有确切的上限尺度，但其尺寸相对周围的空间而言应足够小。通常人们将小于 100μm 的粒子叫"粉"，大于 100μm 的粒子叫"粒"。粒径小于 100μm 时容易产生粒子间的相互作用而流动性较差，粒径大于 100μm 时粒子的自重大于粒子间相互作用而流动性较好。

2. 粉体的特点 一般而言，粉体形态既具有固体的性质，也具有液体的性质，有时也具有气体的性质。由于粉体是固体小颗粒的集合体，所以它是具有一定体积和一定形状的固体物质。当粉体和某种流体形成一个两相体系，此时的两相流就具有了液体的性质。若两相流中的流体是气体，粉体弥散于气体介质当中，那么粉体就具有了气体的性质。因此通常把粉体作为有别于气、液、固之外的第四种物态。

3. 物料的粉体性 制剂工程中的粉末、颗粒、小丸、甚至片剂等的集合体都属于粉体的范畴。由于粉体的粒子种类、来源、形态、大小不同，所以其粒径分布、表面状态、比表面积、密度、流动性和吸附性等性质各异。这些性质对固体药物制剂的制备、质量控制、体内吸收和生物利用度等可产生不同程度的影响，因而许多剂型性质和特征与粉体学密切相关。散剂本身就是粉体，其理化性质是粉体学特征的体现。颗粒剂、填充于胶囊内的粉末、微囊、微球等制剂的颗粒状制品也属于粉体。将药物制成固体分散体后，再将其粉碎成适宜于制备成片剂或胶囊剂的粉粒，这些粉粒体的集合体也具有粉体的特征。此外，一些药用辅料，如稀释剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂等都是典型的粉体。两种或两种以上药物的混合均匀性与药物粉体的分散度、粒度、形态等有关。散剂、胶囊剂、片剂的生产中，按容积分剂量的准确性受粉体堆密度、流动性等性质的影响。压片时，结晶性药物的形态、颗粒的大小、粒度分布、流动性将对片剂的片重差异、成形性有影响。

总之，粉体学是药剂学的基础理论，其不仅可阐明粉体固有的物理性质，更重要的是可指导制剂处方设计、制备与大规模生产、质量控制、包装的选择等。

4. 粉体性质对固体制剂工艺和质量的影响 粉体的特性对固体制剂工艺及某些剂型的稳定性、成形性及释药性能等均有显著影响，因此多数固体制剂根据不同需要进行粒子加工以改善粉体性质来满足产品质量和粉体操作的需求。

（1）对粉碎混合的影响：原辅料粉末混合是固体制剂加工中的重要单元操作之一，原辅料粉粒的大小、堆密度、形态都直接影响混合的均一性。当粉体粒子间的粒径或密度相差较大时，不但不易混合，而且已混匀的粉体在加工、运输过程中也会因振动而产生分层；外形为片状或针状的粉体，因易形成层状或束状堆积，只有强烈振动才能分散粒子，使混合操作极为不便。

（2）对分剂量、充填的影响：分剂量准确性是固体制剂质量评价的重要指标之一。制剂加工一般都是按容积分剂量，分剂量所需容积常根据制剂的剂量和粉末或颗粒的堆密度计算，因此粉末或颗粒的堆密度和流动性对分剂量、充填的准确性有重要影响。堆密度小，所占体积大，制粒使堆密度增大后充填可使胶囊服用粒数减少。流动性差或黏着力大的粉体，可加入滑石粉、微粉硅胶等助流剂，可增加流动性差的粉粒的流动性，减少装量差异。

（3）对可压性的影响：粉体的晶形、形态、大小、粒度分布对片剂的可压性有显著影响。立方晶体具有较高的晶体对称性，压制时，晶体表面凸凹不平，可相互嵌合，易压制成片。鳞片状、针状等结晶流动性不好，且这类结晶为横向排列，制成的片剂易顶裂，因此不宜直接压片。松散颗粒由于堆密度小，压制时缝隙中空气不易完全释放出来，是产生松、裂片的主要原因。

（4）对片剂崩解的影响：片剂的孔隙率及润湿性对片剂的崩解有直接影响。全浸膏片没有粉性药材粉末，孔隙率较小，一般需加崩解剂以促进崩解。

（5）对药物吸收和疗效的影响：难溶性药物的溶出速度是吸收的限速过程，难溶性药物的溶出与其比表面积有关，减小粒径增加比表面积可加速溶出速度，增加药物吸收，提高疗效。控制粒径大小调节释药速度也是缓释制剂制备技术之一。药物的溶出还与其润湿性有关，疏水性较强的药物不仅要减小其粒径，而且还应改善其润湿性，这样才能显著提高其溶出速度，有利于药物的吸收。

二、粉体的性质

（一）粒子径与粒度分布

粉体颗粒的大小是粉体性质中最重要的特性值。颗粒大小常用粒径和粒度表示，粒径是表示颗粒大小的指标，而粒度则具有反映粉体中颗粒大小和粒径分布状况的双重意义。自然界存在或生产处理的粉体中，颗粒形态多为不规则的非球形颗粒。对于不规则颗粒，采用不同方法测定其粒子径，其物理意义不同，测定值也不同。

1. 粒子径的表示方法

（1）几何学粒子径：在光学显微镜和电子显微镜下观察粒子几何形态而确定的粒子径就是几何学粒子经（geometric diameter），见图 5-4。对于一个颗粒，其二维尺寸随观测方向而异。

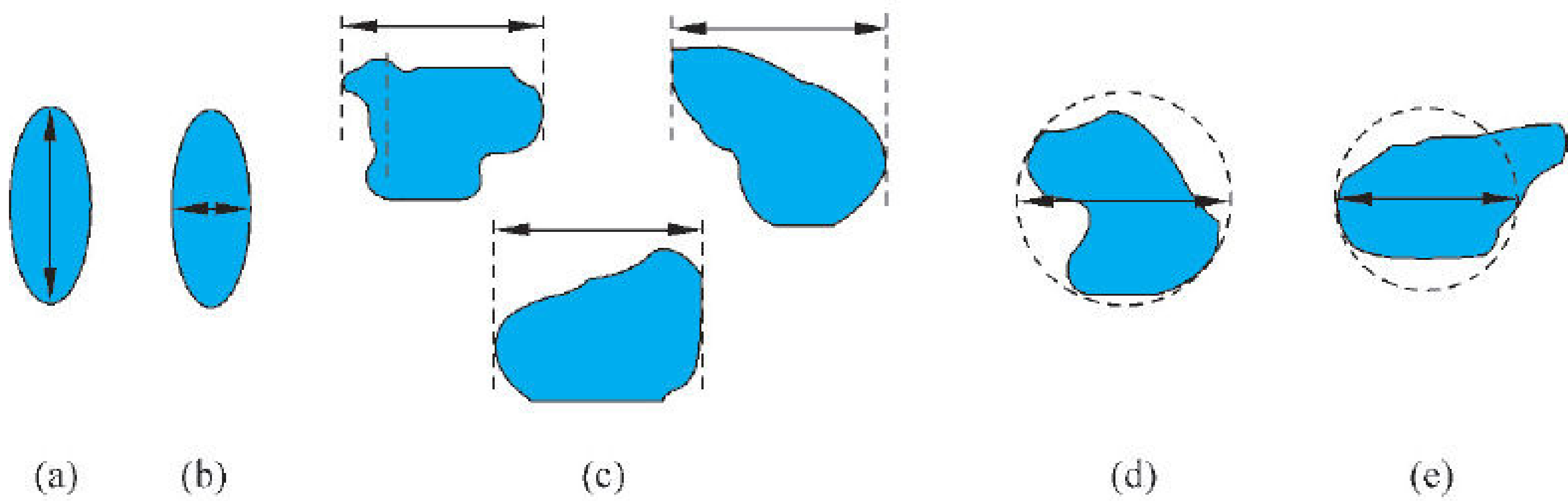


图 5-4　粒子径的表示方法示意图

（a）长径；（b）短径；（c）定向径；（d）投影面积圆相当径；（e）外接圆等价径

1）长径：粒子最长两点间的距离，如图 5-4（a）。

2）短径：粒子最短两点间的距离，如图 5-4（b），短径和长径合称为二轴径。

3）定向径：全部粒子都按同一方向测量与粒子投影面两边相切的两平行线的距离，也称为 Feret 径，如图 5-4（c）。

4）投影面积圆相当径：与粒子的投影面积相同圆的直径，又称等圆径，如图 5-4（d）。

5）外接圆等价径：粒子投影面外接圆的直径，如图 5-4（e）。

6）表面积等价径：与粒子的表面积相同的球体直径，也叫球相当径，记作 D_S，外表面积 $S=\pi\ (D_S)^2$。

7）体积等价径：与粒子的体积相同的球体直径，也叫球相当径，记作 D_V。

粒子的体积
$$V=\frac{\pi D_V^3}{6} \tag{5-4}$$

（2）筛分径：又称细孔通过相当径，当粒子通过粗筛网且被截留在细筛网时，粗细筛孔直径的算术或几何平均值称为筛分径（sieving diameter），记作 D_A。

算术平均径 $$D_A=\frac{a+b}{2}$$ (5-5)

几何平均径 $$D_A=\sqrt{ab}$$ (5-6)

式（5-5）、（5-6）中，a 为粒子通过的粗筛网直径；b 为粒子被截留的细筛网直径。也可用（$-a$，$+b$）表示粒径的范围，即粒径小于 a，大于 b。

（3）比表面积等价径：与被测粒子等比表面积的球的直径称为比表面积等价径（equivalent specific surface diameter），记作 D_{SV}，常用透过法或吸附法测得比表面积（单位重量或体积的表面积）后计算求得。该法求得的粒径为平均径，不能求粒度分布。

$$D_{SV}=\frac{\varphi}{S_W\cdot\rho} \tag{5-7}$$

式（5-7）中，S_W 为重量比表面积；ρ 为粒子的密度；φ 为比表面积形状系数，球体时 $\varphi=6$，其他形状时一般情况下 $\varphi=6.5\sim8$。

（4）Stokes 径：又称为有效径（effect diameter），指在流体中粒子的自由降落直径，实际上是指和被测定粒子具有相同沉降速度的球形颗粒的直径。用沉降法根据 Stokes 方程计算，记作 D_{Stk}。

$$D_{Stk}=\sqrt{\frac{18\eta}{(\rho_p-\rho_l)\cdot g}\cdot\frac{h}{t}} \tag{5-8}$$

式（5-8）中，ρ_p、ρ_l 分别为被测粒子与液相的密度；η 为液相的黏度；h 为等速沉降距离；t 为沉降时间；g 为重力加速度。

2. 粒度分布

（1）粒度分布的概念：粒度分布（particle size distribution）指粉体中不同粒径区间粒子的含量，它是反映粒子大小均匀性的重要指数。粒度分布的范围越窄，其分散程度越小，集中度也就越高。若两种粉体的平均粒径相同，但其粒度分布有很大差别，那么其理化性质可能有显著差异。

（2）粒度分布的表示：常用频率分布与累积分布表示。

1）粒度的频率分布：在粉体样品中，某一粒度大小（用 D_p 表示）或某一粒度大小范围内（用 ΔD_p 表示）的粒子（与之相对应的粒子个数为 n_p）在样品中出现的百分含量（%），即为频率，用 $f(D_p)$ 或 $f(\Delta D_p)$ 表示。样品中的粒子总数用 N 表示，则有下列表述式：

$$f(D_p)=(n_p/N)\times100\% \tag{5-9}$$

或 $$f(\Delta D_p)=(n_p/N)\times100\% \tag{5-10}$$

这种频率与粒子大小的关系即为频率分布（frequency size distribution）。

2）粒度的累积分布：表示小于（或大于）某一粒径的粒子在全部粒子中所占的比例（积分型）称为粒度的累积分布（cumulative size distribution）。

累积分布有两种方式：一种是按粒径由小到大进行累积，称为筛下分布（undersize distribution）；另一种是由大到小进行累积，称为筛上分布（oversize distribution）。前者所得到的累积分布表示小于某一粒径的粒子数（或粒子质量）的百分数，而后者则表示大于某一粒径的粒子数（或粒子质量）的百分数。筛下累积分布常用 $U(D_p)$ 表示；筛上累积分布常用 $R(D_p)$ 表示。对于任一粒径 D_p 有

$$U(D_p)+R(D_p)=100\% \tag{5-11}$$

（3）粒度分布表示方法：常用的有列表法和图解法。

1）列表法：将粉体粒度分析数据列成表格，分别计算出各粒级的百分数和筛下累积（或筛上

累积）百分数，这种方法为列表法，如表 5-1 所示。该法的特点是量化特征突出，但变化趋势规律不直观。

表 5-1 粒子的累积分布

组距 $\Delta D_p/\mu m$	组中值 $d_i/\mu m$	频率分布 f（D_p）/%	累积分布	
			筛下累积 U（D_p）	筛上累积 R（D_p）
0～1.0	0.5	0.00	0.00	100.00
1.0～2.0	1.5	1.67	1.67	98.33
2.0～3.0	2.5	3.00	4.67	95.33
3.0～4.0	3.5	3.67	8.34	91.66
4.0～5.0	4.5	9.33	17.67	82.33
5.0～6.0	5.5	19.33	37.00	63.00
6.0～7.0	6.5	20.00	57.00	43.00
7.0～8.0	7.5	18.00	75.00	25.00
8.0～9.0	8.5	12.00	87.00	13.00
9.0～10.0	9.5	5.67	92.67	7.33
10.0～11.0	10.5	4.00	96.67	3.33
11.0～12.0	11.5	2.00	98.67	1.33
12.0～13.0	12.5	1.33	100.00	0.00

2）图解法：是描述粉体粒度分布的重要方法之一，该方法可比较直观的表示粒径分布。常用的粒度分布图有直方图、扇形图和分布曲线等，如图 5-5 所示。由于比例的基准可用粒子个数、体积、质量、长度、面积等表示，并且测定基准不同，粒度分布曲线也不同，因此累积分布表示粒度分布时必须注明测定基准。质量基准和个数基准分布在制药工业的粉体处理过程中应用较多。

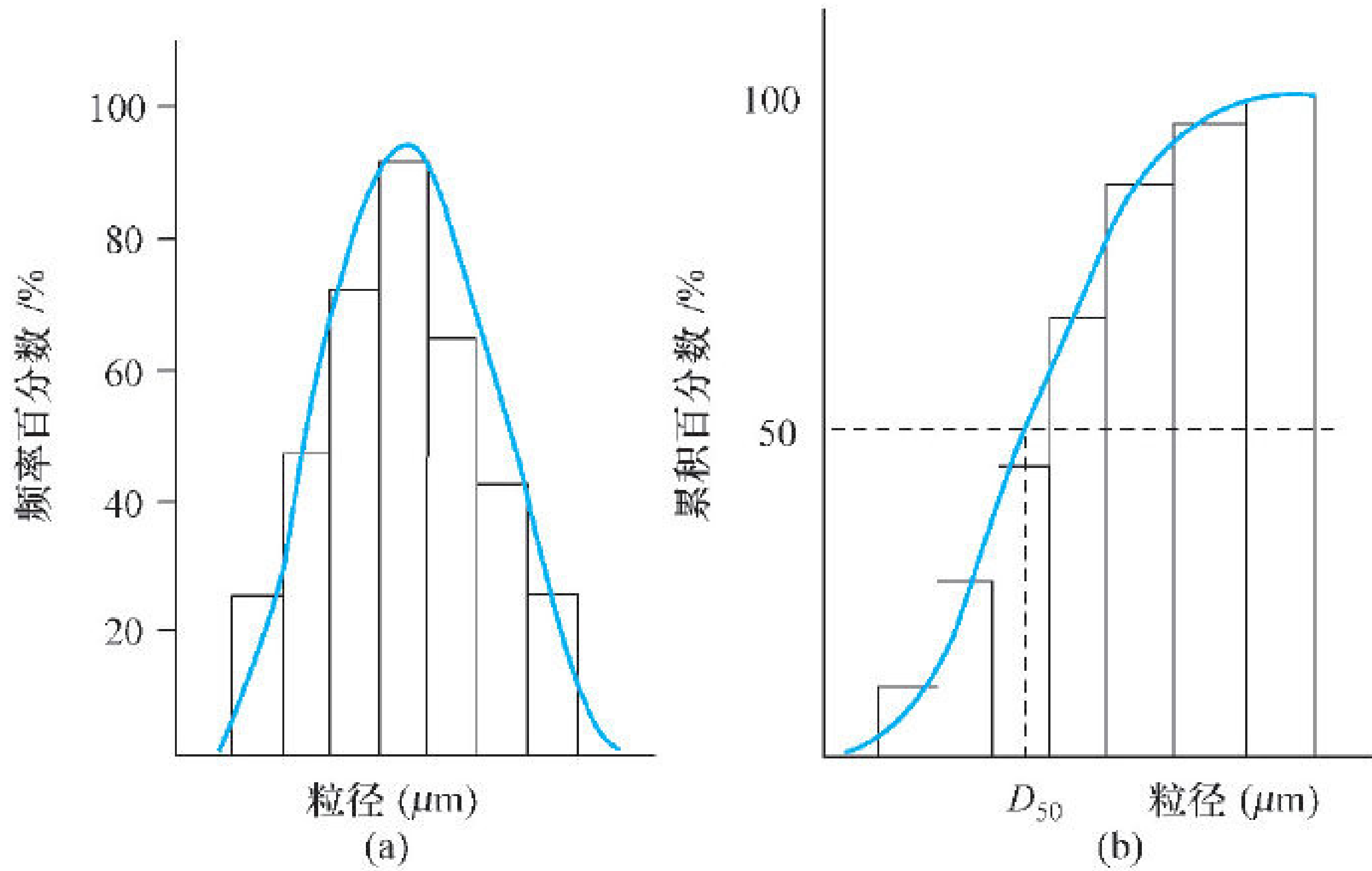


图 5-5 用图形表示的粒度分布示意图

（a）频率分布；（b）累积分布

3. 平均粒径 在工程和生产实践中，由于组成粉体的粒子并非是单一粒径，而是包含不同粒径的若干粒子的集合体（粒子群），所以不能用某一个粒子的直径代表粉体所有粒子的大小。通常需要测定若干粒子的粒径，然后用这些粒子的平均粒径（mean diameter）来表示粉体的大小。平均粒径的表示方法有多种，见表 5-2。

表 5-2　各种平均粒径与计算公式

名　　称	公　　式
1. 算术平均径（arithmetic mean diameter）	$\sum nd/\sum n$
2. 几何平均径（geometric mean diameter）	$(d_1^{n_1}\cdot d_2^{n_2}\cdots d_n^{n_n})^{1/n}$
3. 调和平均径（harmonic mean diameter）	$\sum n/\sum(n/d)$
4. 众数径（mode diameter）	频数最多的粒子直径
5. 中位径（medium diameter）	累积中间值（D_{50}）
6. 长度平均径（surface length mean diameter）	$\sum nd^2/\sum nd$
7. 体面积平均径（volume surface mean diameter）	$\sum nd^3/\sum nd^2$
8. 重量平均径（weight mean diameter）	$\sum nd^4/\sum nd^3$
9. 面积平均径（surface area mean diameter）	$\left(\sum nd^2/\sum n\right)^{1/2}$
10. 体积平均径（volume mean diameter）	$\left(\sum nd^3/\sum n\right)^{1/3}$
11. 比表面积径（specific surface area diameter）	$\varphi/\rho S_w$

注：d—粒子径；n—粒子数；φ—比表面积形状系数；ρ—粒子的真密度；S_w—重量比表面积

对于不同粉体而言，用表 5-2 中列出的各平均粒径计算公式的物理意义不相同，计算出的平均粒径也不同。因此，在工程技术上一般要指明所标出的平均粒径是哪一种平均粒径。当比较不同粉体的粒径时，一定要用同一平均粒径，否则会得出错误的结论。中位径是最常用的平均径，也叫中值径，在累积分布中累积值正好为 50%所对应的粒子径，常用 D_{50} 表示。

4. 测定粒径的方法　粉体粒子的粒径和形状对产品的性质和用途影响很大，因此，粒径和形状的测定非常重要。粒径的测定分为直接测定法和间接测定法。直接测定法有显微镜法和筛分法。间接测定法有库尔特计数法、沉降法、比表面积法和吸附法等，它们是利用与粒子大小有关的某些特性（如渗透性、沉降速度和光学性质）来间接测定的。表 5-3 列出了常用的粒径测定方法。

表 5-3　常用的粒径测定方法

测定方法	范围（μm）	粒子的粒径	分布标准	样品状态
直接观察法				
光学显微镜法	0.2～200	定向径或等圆径	数目	湿，干
电子显微镜法	0.002～15	定向径或等圆径	数目	干
筛分法	>45	筛孔	重量	湿，干
库尔特计数法	0.5～1000	体积等价径	数目	湿
重力沉降法	1～100	Stocks 径	重量	湿，干
离心沉降法	0.05～50	等价径	重量	湿，干
气体渗透法	0.01～40	比表面积径		湿，干
气体吸附法	0.005～50	比表面积径		湿，干
激光法				
激光衍射法	0.01～3000	体积等价径		湿
光相关光谱法	0.003～3	体积等价径		湿

（1）显微镜法（microscopic method）：① 是将一定量粉体置于显微镜下，根据投影像测得粒径的方法，该法主要测定几何学粒径，同时还可以观察粒子的形态。显微镜法是《中国药典》（2010 年版）测定粒径的第一法。② 光学显微镜的放大倍数可达 1000～1500 倍，根据光学仪器的

分辨率，测定粒径的范围为 0.2～200μm。③ 电子显微镜可以测定纳米级的粒径，常用的电子显微镜有透射电镜、扫描电镜、原子力显微镜等。④ 显微镜法测定的样品量极少，因此取样和制样时要保证样品有充分的代表性和良好的分散性；测定时应避免粒子间的重叠，以免产生测定的误差。⑤ 粒度分布的测定主要以个数、投影面积为基准。⑥ 显微镜法在制剂研究上常用于散剂、乳剂、混悬剂、微粒制剂、混悬型软膏剂及其他粉体粒径的测定。

（2） 筛分法（sieving method）：① 是将筛子从粗到细按筛号顺序上下排列，取一定量粉体样品置于最上层的筛子中，振摇一定时间后，称量留在每个筛号上的粉体重量，可算出各筛号上的不同粒级重量百分数，由此获得以重量为基准的筛分粒径分布及平均粒径。② 筛分法是《中国药典》（2010 年版）测定粒径的第二法，分为手动筛分法、机械筛分法与空气喷射筛分法。③ 手动筛分法和机械筛分法适用于测定大部分粒径大于 75μm 的样品。对于粒径小于 75μm 的样品，则应采用空气喷射筛分法。④ 筛分法测定粒径误差较大，载料量、筛分时间和振动强度等可改变筛孔的大小面而影响测定的准确性。

目前广泛使用的标准筛是美国的 Tyler 系列，以“目（mesh）”来表示筛孔的大小，“目”是指每英寸（1 英寸等于 2.54cm）长度上方形孔的数目。以 200 目为基准，（每英寸长度上有 200 个方形孔，网丝直径为 53μm），筛孔尺寸为 74μm。由于所用筛绳的直径不同，筛孔大小也不同，因此必须注明筛孔尺寸，常用筛孔尺寸单位是 μm。《中国药典》（2010 年版）所用药筛为国家标准的 R40/3 系列（表 5-4）。

表 5-4　《中国药典》（2010 年版）所用标准药筛

筛　号	筛孔内径（平均值）/μm	目　数	筛　号	筛孔内径（平均值）/μm	目　数
一号筛	2000±70	10	六号筛	150±6.6	100
二号筛	850±29	24	七号筛	125±5.8	120
三号筛	355±13	50	八号筛	90±4.6	150
四号筛	250±9.9	65	九号筛	75±4.1	200
五号筛	180±7.6	80			

（3） 光散射法（light scattering method）：① 是利用粒子对激光的散射角度随粒度而改变的原理测定粉体粒度分布的方法。② 由于散射光的能力分布与粒子的大小有关，通过测量散射光的能力分布（散射角），依据米氏散射理论和弗朗霍夫近似理论，即可计算出粒子的粒度分布。③ 光散射法是《中国药典》（2010 年版）测定粒径的第三法，本法的测定范围可达 0.02～3500μm，常用仪器为激光衍射粒度测定仪。④ 本法具有操作简便、速度快、重复性好、测定准确的优点。其缺点是对数微米的试样，测定误差较大。

（4） 库尔特计数法（Coulter counter method）：① 是根据库尔特原理测定粒径及粒子数的方法，其基本原理是将粒子体积转变为电压脉冲信号的过程（图 5-6）。② 库尔特计数器主要由小孔管和分析器组成。小孔管是最基本的感应元件，小孔管内、外各有一个电极，电极间有一定的电压。分析器是负责放大和分类电脉冲并转化为粒度分布的一套电子装置。③ 测定时，将小孔管浸没在粒子混悬的电解质溶液中，在电压差作用下，粒子随电解质溶液逐个通过小孔。每

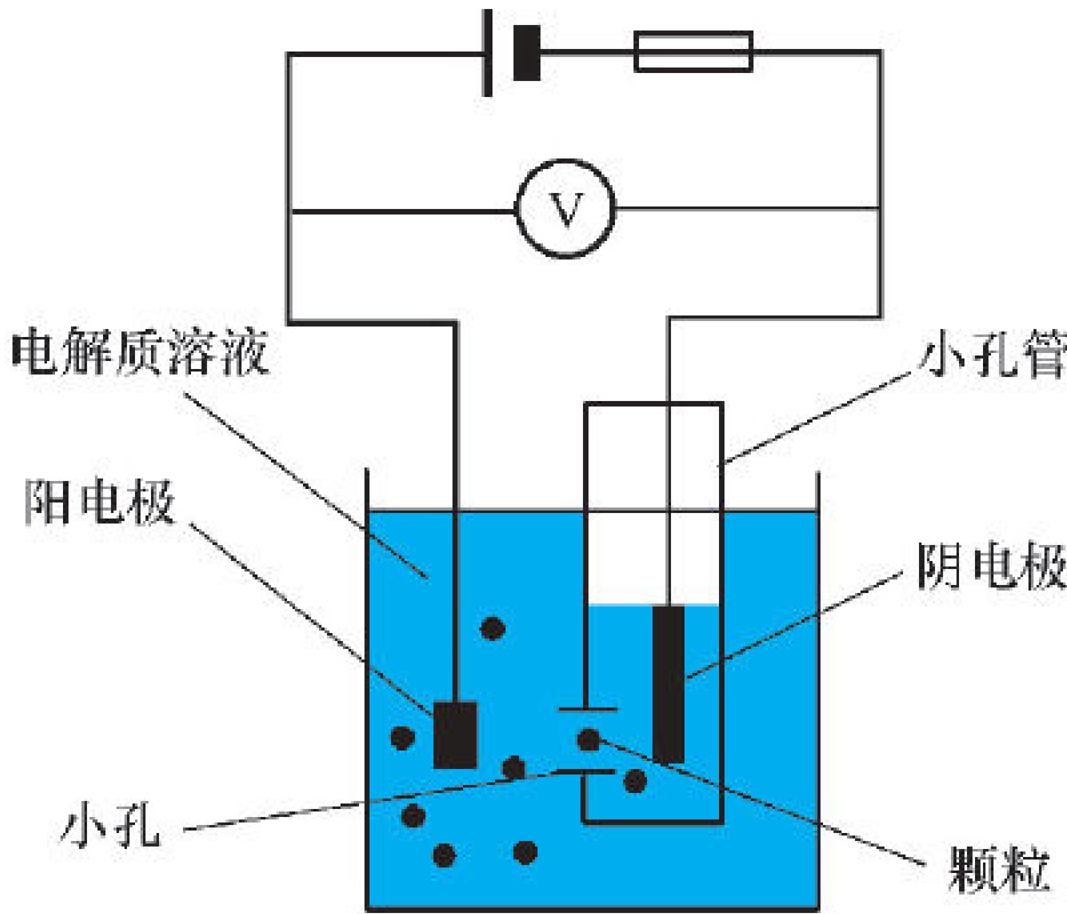


图 5-6　库尔特法测定原理

个粒子通过小孔时产生的电阻变化表现为一个与粒子体积或粒径成正比的电压脉冲。对于球形粒子悬浮液的电阻变化 ΔR 有以下关系式：

$$\Delta R = K\frac{\rho V}{A^2}f\left(\frac{d_p}{D_0}\right) \tag{5-12}$$

式（5-12）中 ρ 为液体电阻率；A 为小孔截面积；D_0 为孔道直径；V 为粒子体积；K 为与 1 相差不大的系数；d_p 为粒子粒径；$f\left(\frac{d_p}{D_0}\right)$ 为一个收敛级数的展开式。$f\left(\frac{d_p}{D_0}\right)$ 足够小时，$f\left(\frac{d_p}{D_0}\right)$ 趋于 1。因此，对于球形粒子来说，可认为 ΔR 与粒子体积 V 即 d_p^3 成正比。仪器可按脉冲大小进行归档计数，测定出单位体积电解质溶液中的总粒子数和各级的粒子数，也可测定出粒子体积或粒度的分布。该法测定速度快，每分钟可计数上万个粒子，所需样品少，再现性较好。在制剂学研究时，混悬剂、乳剂、脂质体、粉末药物等制剂的粒子大小及粒度分布可用本法测定。

（5）沉降法（sedimentation method）：① 是根据粒子在液体介质中的沉降速度与粒子大小的关系间接测定粒径的方法。② 沉降法根据沉降力场不同分为重力沉降和离心沉降两种方法，其基本原理是 Stokes 原理。③ 在同一力场中，粒子粒径不同，其沉降速度也不同。粒子粒径越大，沉降速度越快。当介质中混悬的粒子在重力场中恒速沉降时，由 Stokes 方程可求出粒子的粒径。④ Stokes 方程适用于 100μm 以下的粒径测定，常用 Andreasen 吸管法。另外，还有离心法、比浊法、沉降天平法、光扫描快速粒度测定法等。

（6）比表面积法（specific surface area method）：① 比表面积与粉粒的粒径成反比，即比表面积随粒子径的减小而大幅度增大；② 比表面积法是通过粉体层中比表面积的信息与粒径的关系求得平均粒径，本法不能求得粒度分布；③ 可测定的粒度范围为 100μm 以下；④ 比表面积测定通常有气体吸附法和透过法，详见本节比表面积部分。

（二）粉体粒子的比表面积

1. 比表面积的概念 比表面积（specific surface area）指单位质量或单位体积粉体所具有的表面积，根据计算基准不同分别称作质量比表面积 S_W 和体积比表面积 S_V，单位分别为 $m^2 \cdot g^{-1}$ 和 $m^2 \cdot m^{-3}$。

$$S_W = \frac{S}{W} = \frac{\pi d^2 n}{\frac{\pi d^3 \rho n}{6}} = \frac{6}{d\rho} \tag{5-13}$$

$$S_V = \frac{S}{V} = \frac{\pi d^2 n}{\frac{\pi d^3}{6}n} = \frac{6}{d} \tag{5-14}$$

式（5-13）、（5-14）中，S 为粉体粒子的总表面积；W 为粉体的总重量；ρ 为粉体的粒密度；d 为粒径；n 为粒子总个数；V 为粉体粒子的体积。S_W 和 S_V 的关系为：

$$S_V = \rho S_W \tag{5-15}$$

2. 比表面积的意义 比表面积是反映粉体宏观细度的指标，越大，粉体越细。比表面积也是表示固体吸附能力的重要参数，因此其大小与药物的表面能、吸附性能、难溶性药物溶解速度、药物的吸收等有关。

3. 比表面积的测定方法 没有孔隙、形态规则且表面平滑的粒子的比表面积可通过测定粒径和计算粒子数求得。而形态不规则、表面粗糙且存在孔隙的粉体常用气体吸附法和气体透过法测定其比表面积。

（1）气体吸附法：气体吸附法（gas adsorption method）是研究固体表面结构的重要方法。粉

体较大的表面积具有吸附气体分子的能力，吸附作用强弱与其比表面积大小有关，故可通过测定吸附气体量换算出粉体比表面积。其吸附关系可用 BET（Bruunauer、Emmett、Teller）方程表示见式（5-16）。

$$\frac{p}{V(p_0-p)}=\frac{1}{V_mC}+\frac{C-1}{V_mC}\cdot\frac{p}{p_0} \tag{5-16}$$

式（5-16）中，V 为单位质量粉体在 p 压力下所吸附的气体容积；C 为与吸附热有关的常数；p_0 为吸附气体的饱和蒸气压；p 为吸附平衡时气体的压力。

在一定试验温度下测定一系列 p 对 V 的数值，p/V（p_0-p）对 p/p_0 作图，可得直线。此直线的斜率为（$C-1$）$/V_mC$；截距为 $1/V_mC$。由直线的斜率与截距求得 $V_m=1/$（斜率＋截距），将 V_m 代入式（5-17）即可计算出粉体粒子的比表面积 S_W。

$$S_W=A\cdot\frac{V_m}{M/\rho}\cdot N \tag{5-17}$$

式（5-17）中，A 为吸附在粒子表面上呈单分子膜吸附时紧密排列的单个 N_2 分子的截面积（吸附试验的常用气体为 N_2，在 N_2 沸点－196℃下，N_2 的截面积 $A=1.62\times10^{-15}\ cm^2$）；$N$ 为 Avogadro 常数（6.023×10^{23}/克分子）；M/ρ 为气体克分子容积，在标准状态下为 $2.24\times10^4\ m^3\cdot g^{-1}$ 分子；将上述常数代入式（5-18）可得：

$$S_W=1.62\times10^{-15}\times\frac{V_m}{22400\times10^4}\times6.023\times10^{23}=4.356V_m(m^{-1}\cdot g^{-1}) \tag{5-18}$$

（2）气体透过法：气体透过法（gas permeability method）是使用气体透过粉体层，根据透过前后压力的变化及透过速度与粉体层的比表面积三者之间的关系求出比表面积。粉体层的比表面积 S_W 与气体流量、阻力、黏度等关系可用 Kozeny-Carman 公式（5-19）表示：

$$S_W=\frac{14}{\rho}\sqrt{\frac{A\cdot\Delta P\cdot t}{\eta\cdot L\cdot Q}\times\frac{\varepsilon^2}{(1-\varepsilon)^2}} \tag{5-19}$$

式（5-19）中，ρ 为粒子密度；A 为粉体层截面面积；ΔP 为粉体层两端气体的压力差；ε 为粉体层的孔隙率；η 为气体的黏度；L 为粉体层的长度；Q 为 t 时间内通过粉体层的气体流量。

气体透过法只能测定粒子外部比表面积，而无法测定粒子内部孔隙的比表面积，所以不适合多孔形粒子比表面积的测定。

（三）粉体的填充指标

粒子孔隙空间的几何形状，在不同程度上影响粉体的填充特性，而孔隙又取决于填充类型、粒子形状和粒度分布。因此，在进行粉体学研究时，确定其填充指标（粉体密度、填充率和孔隙率）具有实际意义。

1. 粉体密度 粉体密度指单位体积粉体的质量。粉体的质量比较容易测定，但由于粉体粒子间有孔隙，而且有的粒子表面粗糙或粒子有裂缝或孔隙，所以粉体的体积具有不同含义。粉体的密度根据所指的体积不同分为真密度、颗粒密度、松密度 3 种。

（1）真密度（true density，ρ_t）：是指粉体质量（W）除以不包括粒子内外孔隙的体积（真体积 V_t）求得的密度，即 $\rho_t=W/V_t$。

由于氦气可以透入固体细小孔隙而不被吸附，所以粉体的真体积常用氦气置换法测定。测定时，先在仪器中通入已知重量的氦气以测定样品管的容积，然后将适量的粉体放在样品管中，抽真空并加温除去粉体吸附的空气，再导入氦气，测定样品管内压力和温度，根据气体定律求出氦气占有的体积，并用填满空样品管时氦气的体积与放入粉体后的体积的差求出粉体的真体积，由

已知粉体的重量即可求得其真密度。

当粉体的细小裂隙和孔隙所占的体积足够小，可以忽略不计时，可用液体置换法测定。该法所用液体应不溶解粉体且有较小表面张力，使用的液体不同，其表面张力存在差异，因此测定结果有所不同。

（2）粒密度（granule density，ρ_g）：指除去微粒间孔隙，但不排除微粒内孔隙，测定其体积（粒体积 V_g）而求出的密度，即 $\rho_g = W/V_g$。通常粒子之间的孔隙较大，粒子内部的孔隙较小。汞具有较大的表面张力，在常压下能进入微粒间的孔隙而不能渗入微粒内存在的细孔（孔径小于10μm），因此往往采用汞置换法测定粒密度。

（3）容积密度（bulk density，ρ_b）：又称堆积密度（piling density）或填充层的表观密度（apparent density），是指单位体积粉体填充层（包括粒子实体部分、粒子内孔隙、粒子之间孔隙的体积）的质量，表达式为

$$\rho_b = \frac{V_b(1-\varepsilon)\rho_p}{V_b} \tag{5-20}$$

式（5-20）中，V_b 为粉体填充层的体积；ρ_p 为粒子密度；ε 为孔隙率。填充粉体时，经一定规律振动或轻敲后测得的密度称振实密度（tap density，ρ_{bt}）。若颗粒致密，无细孔和空洞，则 $\rho_t = \rho_g$；一般情况下，几种密度的大小顺序为 $\rho_t \geqslant \rho_g > \rho_{bt} \geqslant \rho_b$。

2. 填充率 在一定填充状态下，粒子体积占粉体表观体积的比率称为填充率（ψ）。数学表达式为：

$$\psi = \frac{V_p}{V_b} = \frac{M/\rho_p}{M/\rho_b} = \frac{\rho_b}{\rho_p} \tag{5-21}$$

式（5-21）中，V_p 为粉体填充层的粒子体积；V_b 为粉体填充层的表观体积；ρ_p 为粒子密度；ρ_b 为填充层的表观密度；M 为填充粉体的质量。

3. 孔隙率 孔隙率（porosity）常指总孔隙率 ε

$$\varepsilon_{内} = (V_g - V_t)/V_g = 1 - V_t/V_g = 1 - \rho_g/\rho_t \tag{5-22}$$

粉体的孔隙率与粒子的形态、大小和排列等有关。在制剂上，粉体的孔隙率对散剂、胶囊剂的吸湿性，片剂的崩解度等有很大影响。

（四）粉体流动性与充填性

1. 粉体流动性

（1）粉体流动性的评价及测定方法：流动性（flowability）是粉体的重要性质之一，其与粒子的形状、大小、表面状态、密度、孔隙率等有关。粉体的流动性对制剂的制备工艺和质量控制影响较大，例如散剂的分剂量、胶囊剂的分装、片剂的分剂量压片等操作均要求原料有良好的流动性。常用来评价粉体流动性的指标有休止角、流出速度和压缩指数。

1）休止角（angle of repose）：指粉体在水平面堆积形成的料堆表面与水平面之间的最大夹角。休止角可以直接测定，也可以通过测定粉体层的高度和圆盘半径后计算而得，即 $\tan\theta$＝高度/半径。休止角是检验粉体流动性好坏的最简便方法。休止角越小，粉体粒子间的摩擦力越小，流动性越好。一般认为 $\theta \leqslant 30°$时流动性好，$\theta \leqslant 40°$时可以满足生产过程中流动性的需求。

测定休止角的方法有多种，并且测定的条件也可能有较大区别，所以测定的结果并非单一值。常用的测定方法有注入法、排出法、倾斜角法等，如图 5-7 所示。

2）流出速度（flow velocity）：是单位时间内粉体从容器底部一定孔径的孔中流出的量。流速的大小与流出孔径有正比关系，孔径应是粒子径的 5～10 倍为宜。一般而言，流速愈大，粉体的

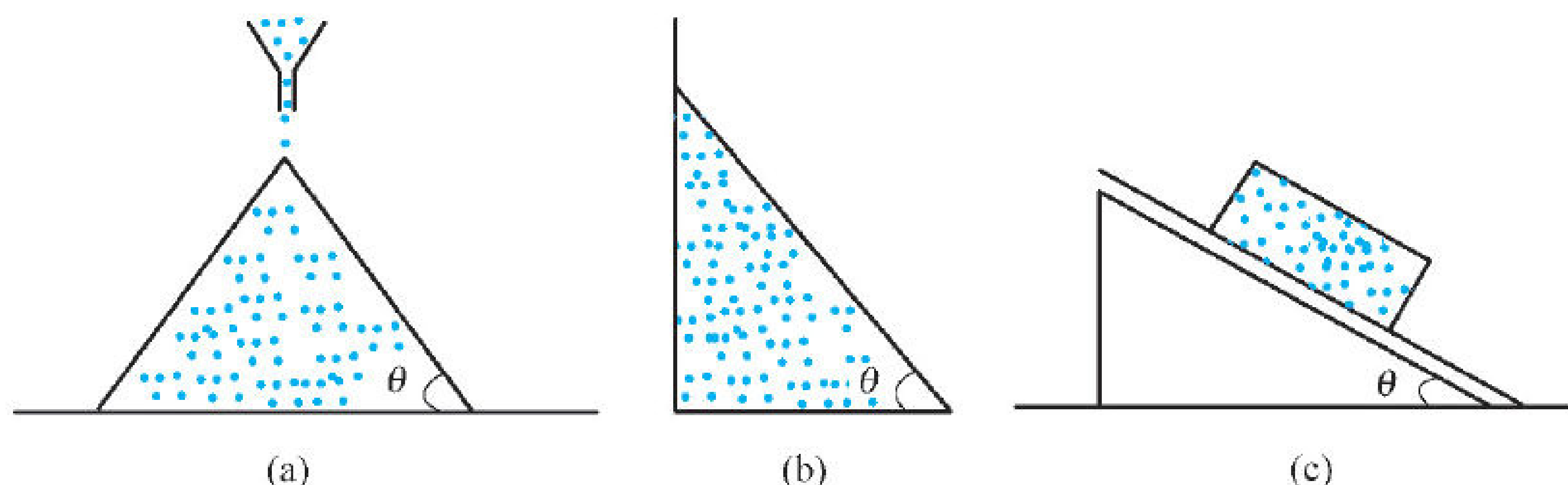


图 5-7　休止角的测定方法

（a）注入法；（b）排出法；（c）容器倾斜角法

流动性也愈好，在单位时间内流出的粉体量波动性愈小。粉粒的大小对流速也有明显影响，二者呈抛物线关系，如图 5-8 所示。粉粒太大时，颗粒可阻塞流出孔而阻滞粉体流动。粉粒太小时，由于粉粒间存在很大的黏着力使之产生整体效应，消除单个粒子的重力作用，因此也能阻滞粉体流动。

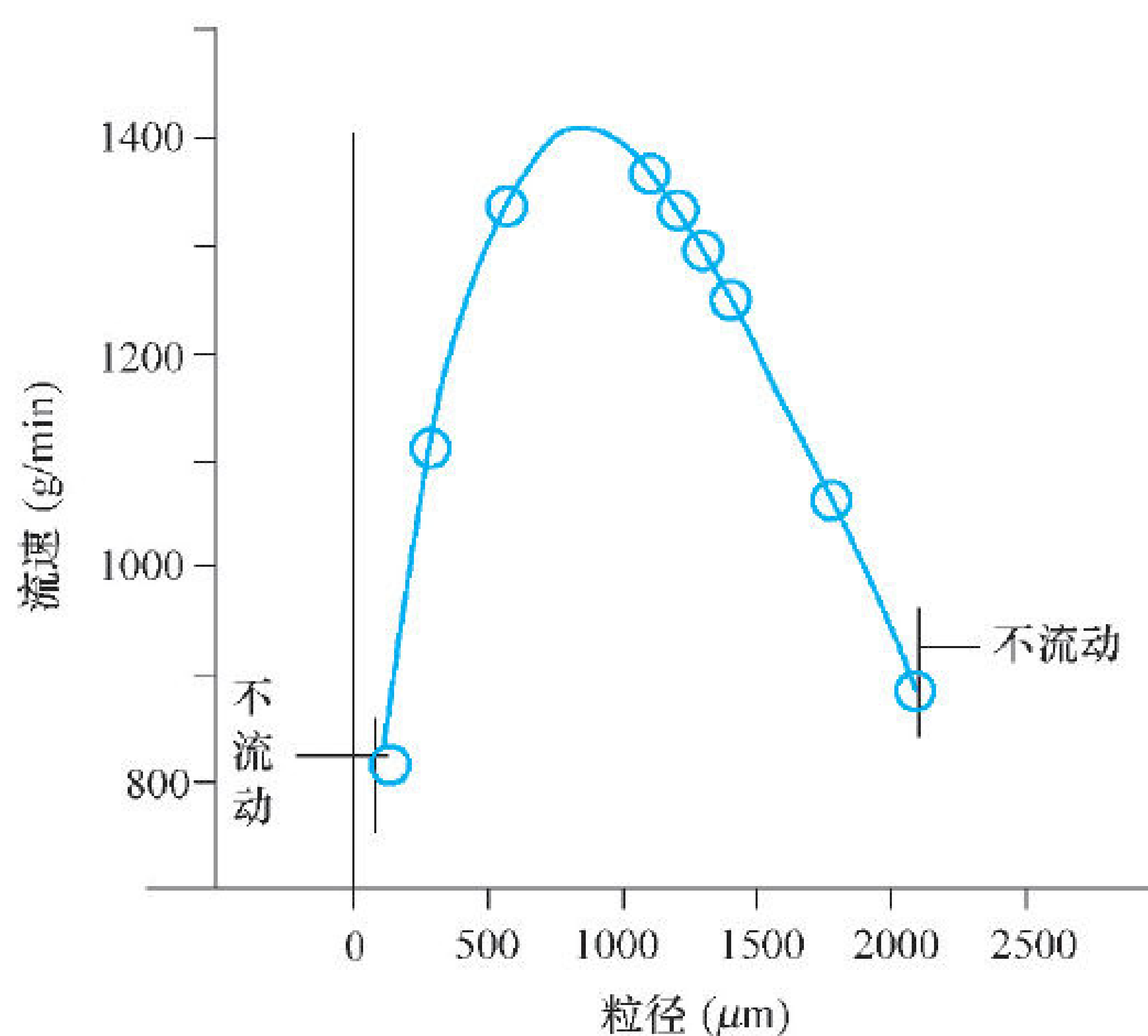


图 5-8　粉粒流出速度与粒径的关系

常用的测定方法是在圆筒容器底部中心开一定直径的孔，把粉体装入容器中，测定单位时间内流出的粉体量。

3）压缩度（compressibility）：将一定量的粉体在无任何振动的条件下装入量筒后测量最初松体积；通过振动使粉体处于最紧状态，测量最终的体积；计算出最松密度 ρ_0 与最紧密度 ρ_f，再根据式（5-23）计算压缩度 C。

$$C=\frac{\rho_f-\rho_0}{\rho_f}\times 100\% \tag{5-23}$$

压缩度是粉体流动性的重要指标。其大小反映粉体的凝聚性及松软状态。压缩度为 5%～12% 时称为极易流动；12%～16%时为易流动；18%～21%时为可流动；23%～28%时流动性较差；28%～35%时流动性差；35%～38%时流动性很差；大于 40%则流动性极差。

（2）改善粉体流动性的方法：药物与辅料的流动性除与其本身的特性有关外，还受其粒子大小、形态、表面结构、孔隙率和密度等性质影响。因此，通过改变这些性质可改善粉体的流动性。

1）适当增大粒径：由图 5-8 可知，粒径对粉体流动性有很大影响。当粒径减小时，表面能增大，粉体的附着性和聚集性增大，流速减小，流动性降低。适当增加粒径，以减少粒子间的接触点数，可降低粒子间的附着力、凝聚力，提高粉体的流动性。

2）粒子形态及表面粗糙度：粒径大致相等但形状不同的粒子具有不同的流速。球形光滑的粒子能减少相互间的接触点数，减少摩擦力，具有好的流动性；而片状或枝状的粒子具较多的接触点故流动性较差。另外，表面积与体积的比值愈大，流动性也愈差。

3）控制粉粒湿度：由于粉体的吸湿作用，粒子表面吸附的水分增加粒子间黏着力、休止角增加，流动性减小。因此适当干燥有利于减弱粒子间的作用力，增加粉体的流动性。

4）加入润滑剂：在粉体中加入 0.5%～2%硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等润滑剂，可降低固体粉

粒表面的吸附力，减小粒子间的凝聚力，改变休止角，改善粉体的流动性。另外，润滑剂细粉可填平粉体粒子的粗糙面而使其表面光滑，减少阻力，减少静电力等，但过多的润滑剂反而增加阻力。

2. 充填性　充填性是粉体集合体的基本性质，在片剂、胶囊剂的装填过程中具有重要意义。

（1）表示充填性的参数：①松比容（specific volume）：指粉体单位质量（1g）所占体积；②容积密度（bulk density）：指粉体单位体积（cm^3）的质量；③孔隙率（porosity）：指粉体的松体积中孔隙所占体积比；④孔隙率分布（voidage distribution）：是将距离所观察粒子中心任一半径处的微小球壳内的孔隙体积分数，以距离为自变量表示的分布；⑤充填率（packing fraction）：指粉体的真体积与松体积之比；⑥配位数（coordination number）：指一个粒子周围相邻的其他粒子个数。其中容积密度与孔隙率反映粉体的充填状态，紧密充填时密度大，孔隙率小。

（2）影响充填性的因素：由于粉体颗粒并非都是球形，其填充具有随机性，受诸多因素影响，主要有：

1）壁效应：即粉体在填入容器时，在容器壁附近形成特殊的排列结构。一般圆筒形容器和粉体颗粒径之比在1～50之间时，孔隙率随比例增大而增加，当比值超过50时，对于球形颗粒，其孔隙率几乎成为常数（约为37.5%）。

2）局部填充结构：影响最大，主要与孔隙率分布、填充数密度分布和接触点角度分布有关。

3）粉体的含水量：潮湿粉体由于粒子表面吸附水，颗粒间产生液体桥，导致粒子间附着力增大，形成二次粒子，即团粒。由于团粒尺寸比一次粒子大，团粒内部保持松散的结构，致使整个填充结构的填充率下降。

4）粉体颗粒形状：一般地说，孔隙率随颗粒圆形度的降低而增高。在松散堆积时，有棱角的颗粒或表面粗糙度越高的颗粒孔隙率较大；而紧密堆积时则较致密。

5）粒度大小：当粒度很小时，粒子间附着力大于粒子重力，而发生团聚作用，填充结构的孔隙率增大。当粒度超过某一定位时（即临界值），与粒子重力相比，粒子间凝聚力的作用可以忽略不计，粒子间接触处的凝聚力与粒度大小关系不大，因而粒度大小对颗粒体堆积率无明显影响。但粒径大于或小于临界粒径时，对粉体颗粒的行为均有显著影响。

（五）粉体吸湿性与润湿性

1. 吸湿性

（1）吸湿性的概念：吸湿性（moisture adsorption）指粉体吸附水分的现象。粉体吸湿后，可使粉体流动性下降、潮解、聚集、结块、液化等，从而导致剂量不准，称取、混合困难等。水分的增大也可引起或加速某些化学反应而降低药物的稳定性。

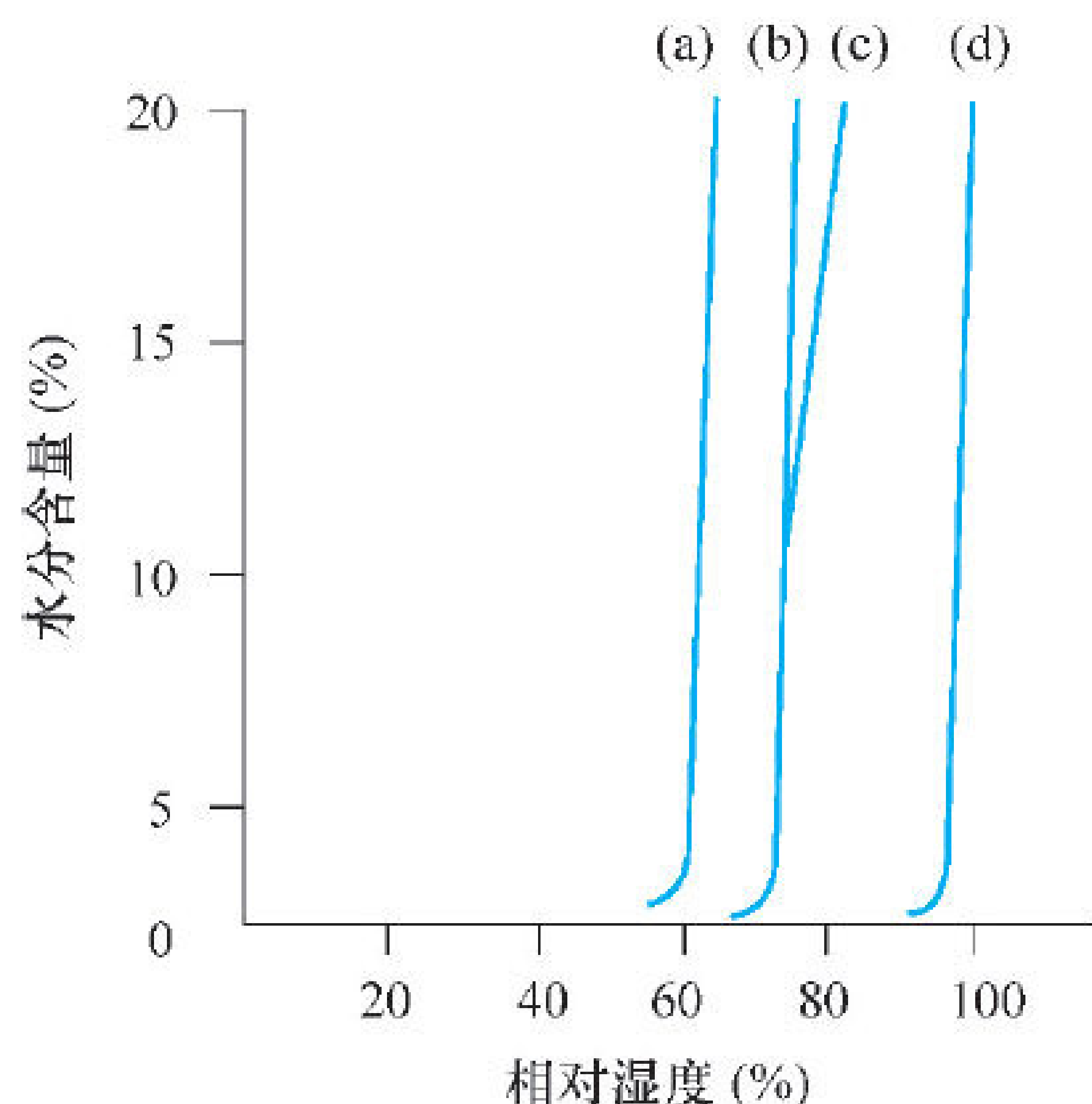


图5-9　水溶性药物的吸湿平衡曲线（37℃）

（a）尿素；（b）枸橼酸；（c）酒石酸；（d）对氨基水杨酸钠

药物的吸湿性与空气中的水蒸气分压有关。当空气中的水蒸气分压大于粉体表面产生的水蒸气压时发生吸湿，直至两者的水蒸气压相等，此时粉体的含水量称为吸湿平衡量。当空气中的水蒸气分压小于粉体表面产生的水蒸气压时发生风干。因此空气中的水蒸气分压发生变化，粉体的含水量也会随之改变，直到建立新的平衡。药物的吸湿特性常用吸湿平衡曲线来表示，即先求出药物在不同湿度下的平衡吸湿量，再以吸湿量对相对湿度作图，即可绘出吸湿平衡曲线。

（2）临界相对湿度的概念：相对湿度较低时，水溶性药物几乎不吸湿。当相对湿度增大到一定值时，水溶性药物吸湿量急剧增加（图5-9）。一般把吸湿量开始急剧增加

的那一点对应的相对湿度称为临界相对湿度（critical relative humidity，*CRH*），*CRH* 是水溶性药物的特征参数，常用来衡量药物吸湿性的难易。*CRH* 越小则越易吸湿，反之，则不易吸湿。一些药物的临界相对湿度见表 5-5。

表 5-5　某些水溶性药物的临界相对湿度（37℃）

药物名称	*CRH* 值（%）	药物名称	*CRH* 值（%）
果糖	53.5	蔗糖	84.5
溴化钠（二分子结晶水）	53.7	米格来宁	86
盐酸毛果芸香碱	59	咖啡因	86.3
重酒石酸胆碱	63	硫酸镁	86.6
硫代硫酸钠	65	安乃近	87
尿素	69	苯甲酸钠	88
枸橼酸	70	对氨基水杨酸钠	88
苯甲酸钠咖啡因	71	盐酸硫胺	88
抗坏血酸钠	71	硝酸钾	90.3
酒石酸	74	氨茶碱	92
溴化六烃季铵	75	甲磺灭脓	92
氯化钠	75.1	烟酸胺	92.8
盐酸苯海拉明	77	安替匹林	94.8
水杨酸钠	78	葡萄糖醛酸内酯	95
乌洛托品	78	半乳糖	95.5
葡萄糖	82	抗坏血酸	96
氯化钾	82.3	乳糖	96.9
枸橼酸钠	84	烟酸	99.5

水不溶性药物的吸湿性在相对湿度变化时，缓慢发生变化，没有临界点。由于平衡水分吸附在固体表面，相当于水分的等温吸附曲线。水不溶性药物的混合物的吸湿性具有加和性。

（3）混合后 *CRH* 的计算：当两种或两种以上的药物或辅料混合后，混合物的 *CRH* 值比其中任何一种药物的 *CRH* 值低，更易于吸湿。根据 Elder 假说，水溶性药物混合物的 *CRH* 约等于各成分 *CRH* 的乘积，而与各成分的量无关。

$$CRH_{AB}=CRH_{A}\times CRH_{B} \tag{5-24}$$

式（5-24）中，CRH_{AB}为 A 与 B 物质混合后的 *CRH*；CRH_{A} 和 CRH_{B} 分别为 A 物质和 B 物质的 *CRH*。式（5-24）不适于各成分间发生相互作用的药物。

2. 润湿性

（1）接触角的概念：润湿（wetting）是固体界面由固—气界面变为固—液界面的现象，该性质称为润湿性。当固体和液体表面相接触时，在界面处形成一个夹角，即接触角，用 θ 表示（如图 5-10 所示）。

（2）接触角的公式：接触角可用来衡量液体对固体表面润湿程度，各种界面张力的作用关系可用杨氏方程表示为

$$\sigma_{sg}=\sigma_{sl}+\sigma_{lg}\cos\theta \tag{5-25}$$

式（5-25）中，σ_{sg}为固体、气体之间的表面张力；σ_{sl}为固体、液体之间的界面张力；σ_{lg}为液体、气体之间的表面张力；θ 为液体、固体之间的润湿接触角。

一般情况下，将液滴滴到固体表面时，根据润湿性不同会出现图 5-11 所示的几种情况。当 $\theta=0°$，为完全润湿；$\theta<90°$，为易润湿；$180°>\theta>90°$，为不能润湿；$\theta=180°$，为完全不润湿。

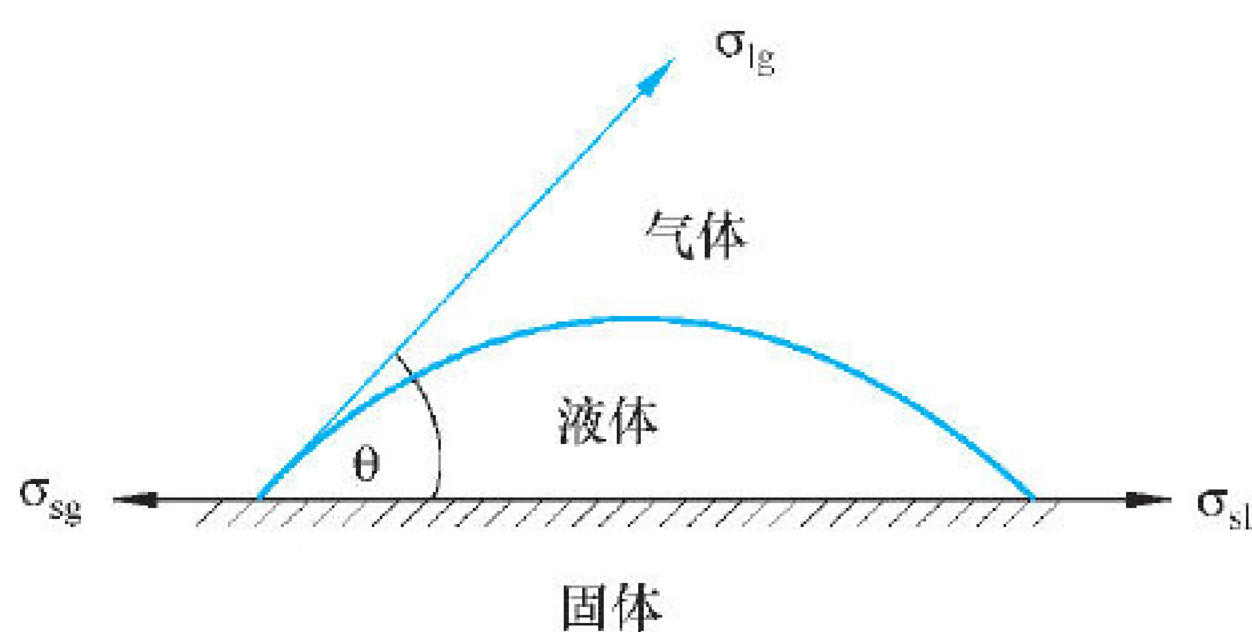


图 5-10 接触角示意图

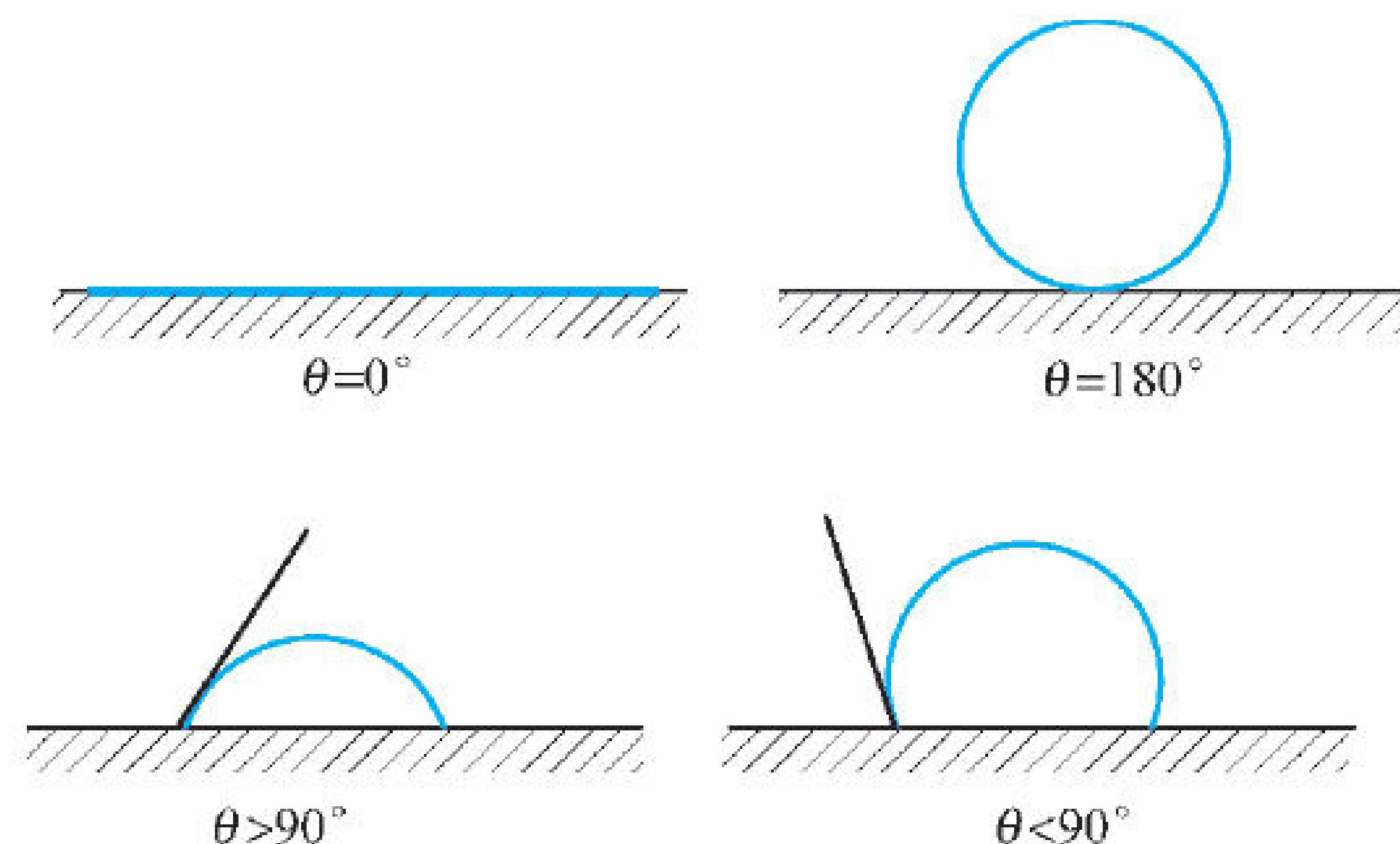


图 5-11 液体在固体表面的状态与接触角的关系

（3）接触角的测定：粉体的润湿性对片剂、颗粒剂等对固体制剂的崩解性、溶解性等具有重要意义。在制剂学研究中，常采用液点高度法通过测定接触角来确定原料的润湿性。测定时，首先将粉体用特制的模具压成光滑、直径为 5cm 左右的压块，用试验液体饱和后，再将液体滴于压块的表面上使成稳定的液滴，测定液滴的高度，按式（5-26）和式（5-27）计算接触角。

$$\cos\theta = 1 - \sqrt{2Bh^2/3(1-\varepsilon_v)} \quad (\theta < 90^\circ) \tag{5-26}$$

$$\cos\theta = -1 + \sqrt{2(2-Bh^2)/3(1-\varepsilon_v)} \quad (\theta > 90^\circ) \tag{5-27}$$

式（5-26）、式（5-27）中，h 为液滴高度；ε_v 为压制品的总孔隙率；$B=\rho g/2\sigma$（ρ 为液体密度，g 为重力加速度，σ 为液体表面张力）。

（六）粉体压缩性、黏附性与凝聚性

1. 压缩性

（1）压缩性的概念：压缩性（compressibility）表示粉体在压力下减少体积，使颗粒填充状态变密的能力；成形性（compactibility）表示物料紧密结合，压制成一定形状的能力。粉体的压缩性和成形性紧密不可分，因此把二者简称为压缩成形性。

粉体在一定容积的容器或模具内受压缩时，粒子之间发生由松散到紧密的渐变过程。压力由小到大的压缩过程分为大孔填充和小孔填充两个阶段。在压缩的第一阶段，主要是通过粒子重排使之相互紧密堆积，该过程使粉体层中粒子搭接架桥形成的大孔隙发生崩溃，其空间由固体粒子取代，该阶段后的粉体密度相当于振实密度。进入压缩的第二阶段，更大的压力使粒子局部尖角及凸出部位发生破碎，并使微细粒子发生不可逆性的强制渗透流动，从而有效地填充在较小的孔隙内，使粉体层进一步密实。

（2）孔隙率的公式：在制剂压缩成形研究中常用 Heckel 方程比较压缩过程中粉体的致密性，将 Heckel 方程中的体积换算为孔隙率，其表达式为

$$\ln\frac{1}{\varepsilon} = KP + \ln\frac{1}{\varepsilon_0} \tag{5-28}$$

式（5-28）中，P 为压力；ε 为压缩时粉体层的孔隙率；ε_0 为最初孔隙率，直线斜率 K 表示压缩特性的参数。由试验结果表明，直线关系反映由塑性变形引起的孔隙率的变化；曲线关系反映由重新排列、破碎等引起的孔隙率的变化。一般药物颗粒在压力较小时表现为曲线关系，压力较大时成直线关系。其直线斜率 K 越大，表明由塑性变形引起的孔隙率的变化大，即塑性越好。

片剂的制备过程就是将药物粉末或颗粒压缩成形性的过程。在片剂的制备过程中，如果压片用颗粒或粉末的处方设计或操作过程不当就会产生裂片、黏冲等不良现象以致影响正常操作。因

此压缩成形理论以及各种物料的压缩特性，对于处方筛选与工艺选择具有重要意义。

2. 黏附性和凝聚性 粉体粒子间存在着附着力，致使粒子很容易团聚在一起，特别是当粒子很小时。因此，粒子间存在的附着力，使粉体具有黏附性和凝聚性。黏附性（adhesion）指不同分子间产生的引力，如粉体的粒子与器壁间的黏附；凝聚性（cohesion）指同分子间产生的引力，如粒子与粒子间发生黏附而形成聚集体。粒子间产生黏附性与凝聚性的主要原因是：① 分子间存在的范德华力；② 粉体粒子所带电荷产生的静电吸引力；③ 润湿状态下主要由粒子表面附着的水分毛细管引力发挥作用；④ 粉体密度较大或挤压成形时粒子表面不平滑引起的机械咬合力。

由于粉体粒子间存在附着力，所以在粉体的处理过程中经常发生黏附器壁或形成凝聚的现象。一般情况下，粒度越小的粉体越易发生黏附与凝聚，因而可采用造粒方法增大粒径或加入助流剂来防止粉体黏附或凝聚。

（赵永星）

第 3 节 固体制剂中间体

一、固体分散体

（一）概述

1. 固体分散体的概念 固体分散体（solid dispersion，SD），亦称固体分散物，是将药物以分子、胶态、微晶或无定形状态分散在另一种水溶性、难溶性或肠溶性固体载体材料中所形成的高度分散的固体状态的中间体。将制备固体分散体的技术称为固体分散技术。固体分散体作为中间体，可以根据需要制成颗粒剂、胶囊剂、片剂、微丸、软膏剂、栓剂以及注射剂等。

2. 固体分散体的特点 根据 Noyes-Whitney 方程，溶出速率随表面积的增加而加快。因此，提高药物的分散度，减小药物粒径，使比表面积增加，则可以加快药物的溶出速率，提高生物利用度。以往多采用机械粉碎法或微粉化等技术来减小药物粒径，但机械粉碎法具有耗能与增加成本的缺点，而微粉结晶法有时达不到所需的粒径要求。

将难溶性药物以水溶性载体材料制成固体分散体，可大大提高药物的分散程度，增加药物的溶解速率和胃肠道对药物的吸收速率，从而提高药物的生物利用度。1961 年 Sekiguchi 等最早提出固体分散体的概念，并以尿素为载体材料，采用熔融法制备磺胺噻唑固体分散体，口服后吸收及排泄均比口服磺胺噻唑明显加快。1963 年 Levy 等制得分子分散的固体分散体，溶出速率更快，更有利于吸收。目前，固体分散技术已成为提高难溶性药物溶出度、生物利用度以及制备高效、速效制剂的新技术。

近年，也有将水溶性药物以难溶性或肠溶性载体材料制成固体分散体，使药物具有缓释或肠溶特性。

3. 固体分散体的速释与缓释原理

（1）速释原理

1）增大溶出面积和减少聚集：药物在固体分散体中所处的状态是影响药物溶出速度的重要因素。在固体分散体中，药物可能以分子状态、胶体状态、亚稳定态、微晶态以及无定形态存在于载体材料中，载体材料阻止了已分散的药物再聚集粗化，因此增大了药物的表面积和分散程度，有利于药物的溶出和吸收。药物在固体分散体中分散状态不同，溶出速度也不同，一般按溶出速

度的快慢有如下顺序：分子状态>无定形>微晶。另外，含有高能态形式的药物分散系统是提高溶出速度的另一因素，由于固体分散体中药物多以无定形和亚稳定型存在，这些亚稳态分子扩散能量高，溶出快。

2）载体材料的作用：①载体材料可提高药物的可润湿性：使用的载体材料为亲水性材料时，在形成固体分散体的过程中，载体材料将药物粒子紧紧包围，使药物不易凝结和聚集，增加与水的接触，提高药物的可润湿性；②载体材料具有阻止或延缓药物析出结晶的作用：使药物溶出时维持药物的过饱和状态，有利于药物的释放和吸收；③载体材料保证药物的高度分散性：阻止已分散的药物再聚集粗化，因此增大了药物的表面积和分散程度。

（2）缓释原理：以水不溶性聚合物、肠溶性材料和脂质材料为载体制备的固体分散体具有缓释药物的作用。具有疏水、肠溶、黏性或特殊网状骨架结构等特性的载体材料制成的固体分散体，药物以分子或微晶状态分散于骨架内，药物的溶出必须首先通过载体材料的网状骨架扩散。溶解时药物分子迅速扩散到载体材料形成的扩散层中，载体材料降低了药物与溶出介质接触的机会，增加药物扩散的难度，或延缓药物溶出的时间，从而表现出缓释作用。

4. 固体分散体的类型 固体分散体按药物在载体材料中的分散状态分为简单低共熔混合物、固态溶液和共沉淀物。

（1）简单低共熔混合物：将药物与载体材料按低共熔物的比例混合并共熔，骤冷固化而得固体分散体。此时药物与载体在冷却至低共熔温度时同时从熔融态转变成晶核态，并在形成晶核过程中，两组分的分子向各自的晶核扩散使晶核长大，但同时因产生空间阻滞作用而彼此抑制对方生长成大的结晶，故均以微晶析出，即药物以微晶状态分散在载体材料中形成物理混合物。

如单纯尿素的熔点为132～135℃，氯霉素的熔点为149～153℃，而76%氯霉素与24%尿素形成的低共熔混合物的熔点约在104℃，其溶出速率比纯氯霉素的溶出速率大30%，其相图如图5-12所示。

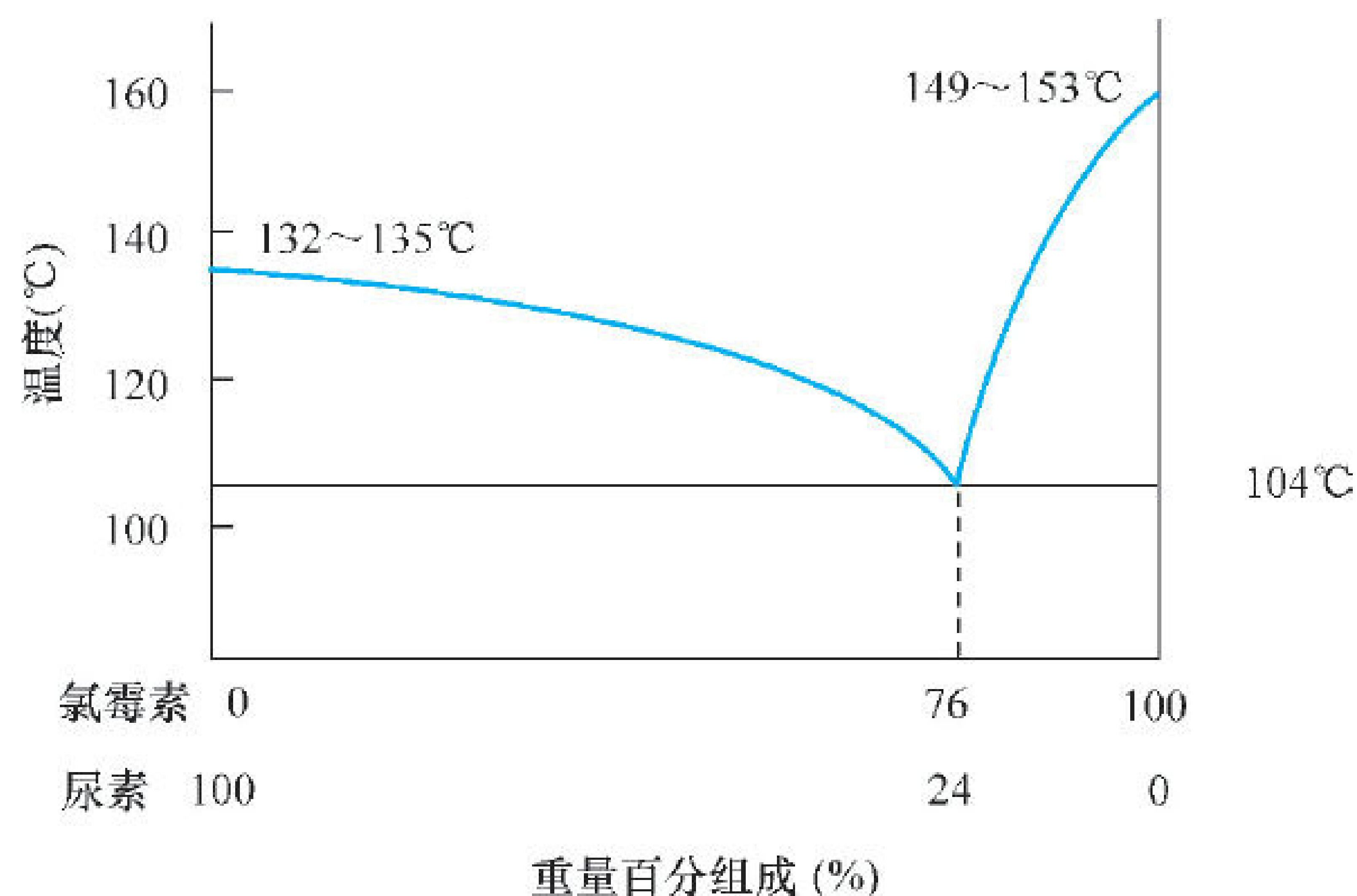


图 5-12 氯霉素-尿素相图

（2）固态溶液：物质以分子状态分散在载体材料中形成的均相体系称为固态溶液。像液体溶液一样，都是分子分散状态，只是固体溶质（药物）溶于固体溶剂（载体）溶剂中。按药物与载体的互溶情况可分为完全互溶和部分互溶的固态溶液两类；按晶体结构，又可分为置换型和填充型固态溶液两类。

如水杨酸与PEG6000可组成部分互溶的固态溶液。当PEG6000含量较多时，可形成水杨酸

溶解于其中的 α 固态溶液；当水杨酸的含量较多时形成 PEG6000 溶解于水杨酸中的 β 固态溶液。这两者固态溶液在 42℃以下又可形成低共熔混合物。

（3）共沉淀物：也称共蒸发物，药物与载体材料以恰当比例形成的非结晶性无定形物。常用载体材料为多羟基化合物，如 PVP 等。双炔失碳酯（AD）与 PVP 以 1∶8 制成共沉淀物，AD 分子进入 PVP 分子的网状骨架中，药物晶体受到 PVP 的抑制而形成了非结晶性无定形物。从 X 射线衍射图证实，共沉淀物中 AD 的晶体衍射峰已消失，说明形成了固体分散体。

固体分散体的类型可因不同载体材料而不同，还与药物同载体材料的比例以及制备工艺等有关。如联苯双酯与不同载体材料形成的固体分散体，经 X 射线衍射分析证明，联苯双酯与尿素形成的是简单的低共熔混合物，即联苯双酯以微晶形式分散于载体材料中。而联苯双酯与 PVP 的固体分散体中，联苯双酯的晶体衍射峰已消失，形成无定形粉末状共沉淀物。联苯双酯与 PEG6000 形成的固体分散体中，联苯双酯的特征衍射峰较两者的物理混合物约低一半，认为有部分联苯双酯以分子状态分散，而另一部分是以微晶状态分散。

（二）固体分散体的载体材料

固体分散体是将药物高度分散在载体之中，因此载体的性质和用量在很大程度上决定了药物在固体分散体中的分散度和溶出速率。载体材料应符合下列条件：无毒、无致癌性、不与药物发生化学变化、不影响主药的化学稳定性、不影响药物的疗效与含量检测、能使药物得到最佳分散状态或缓释效果、价廉易得。常用载体材料可分为水溶性、难溶性和肠溶性三大类（图 5-13）。

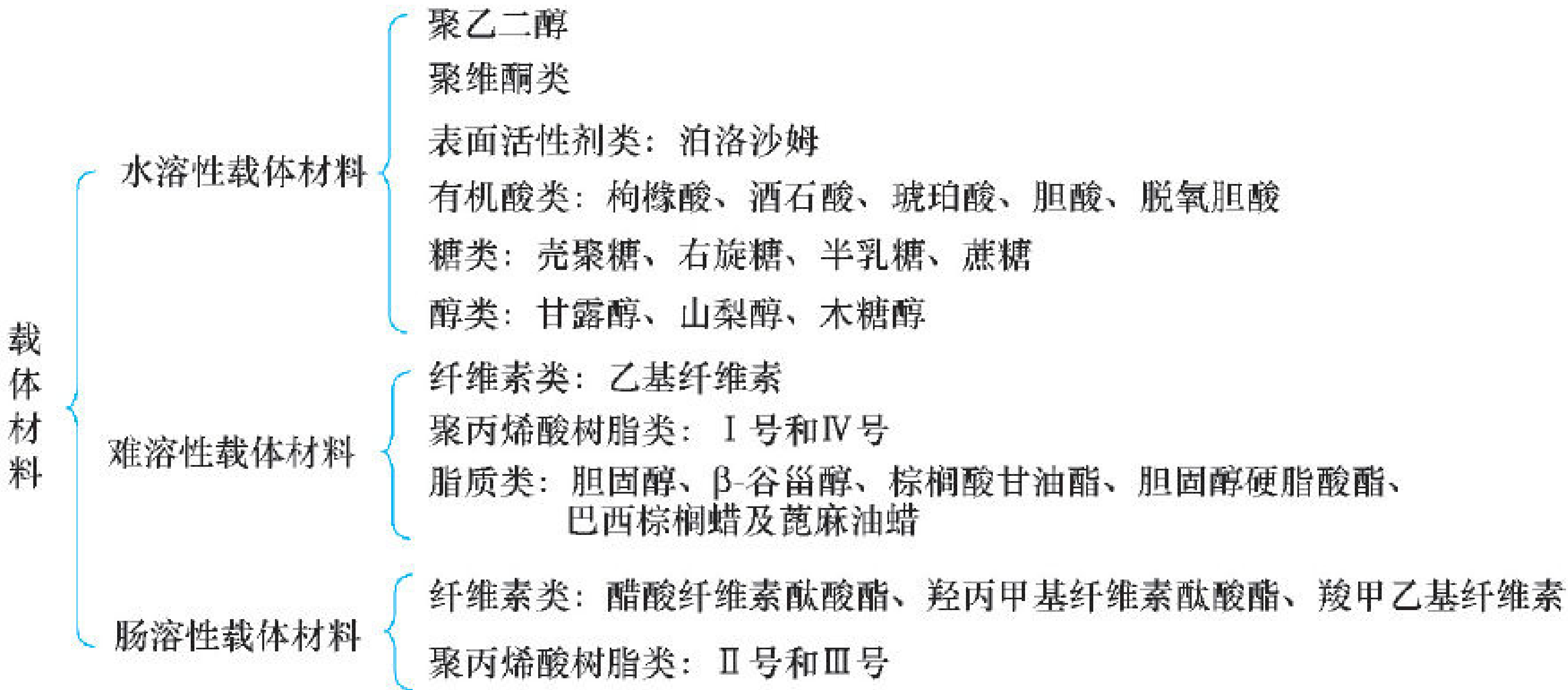


图 5-13　固体分散体常用载体材料的组成图

1. 水溶性载体材料　常用的水溶性载体材料有高分子聚合物、表面活性剂类、尿素、有机酸以及糖类和醇类等。

（1）聚乙二醇类（PEG）：① 是最常用的水溶性载体材料，一般选用 PEG4000、PEG6000 和 PEG20000，大多采用熔融法制备其固体分散体；② 该聚合物熔点低（55～60℃），毒性小，在胃肠道内易于吸收，不干扰药物的含量分析，能显著地增加药物的溶出速率，提高药物的生物利用度；③ 药物与载体的比例影响固体分散体的释药速度，一般来说，PEG 的用量越大，药物溶出速率也越快；④ 药物为油类时，单用 PEG6000 作载体则固体分散体较软，宜用相对分子质量更高的 PEG 类作载体，如 PEG12000 或 PEG6000 与 PEG20000 的混合物作载体。

（2）聚维酮类（polyvinyl pyrrolidone，PVP）：① 为无定形高分子聚合物，熔点高（265℃），对热稳定性好（但 150℃变色），易溶于水和多种有机溶剂，故多用溶剂法制备固体分散体，不宜用熔融法；② 由于氢键作用或络合作用，PVP 的黏度增大而抑制药物晶核的形成及成长，使药物

形成具有较高能量的非结晶性无定形物；③但成品对湿稳定性差，贮存过程中易吸湿而析出药物结晶；④PVP类常用的规格有PVP K-15（平均相对分子质量M_{av}约1000）、PVP K-30（M_{av}约4000）以及PVP K-90（M_{av}约360000）等，其中PVP K-30较常用，PVP的M_{av}愈小，形成的共沉淀物溶出速率愈高。

（3）表面活性剂类：①作为载体材料的表面活性剂大多含聚氧乙烯基，其特点是溶于水或有机溶剂，载药量大，在蒸发过程中可阻滞药物产生结晶，是较理想的速效载体材料；②常用的有泊洛沙姆188（Poloxamer188，PluronicF68），能与多种药物形成孔隙固溶体，制备的固体分散体增加药物的溶出效果明显大于PEG载体；③其他还有聚氧乙烯（PEO）、卡波普（carbopol）等，可采用熔融法或溶剂法制备固体分散体。

（4）尿素：①最早使用的载体材料，极易溶于水，稳定性高；②由于本品具有利尿和抑菌作用，主要用于利尿药类难溶性药物制备固体分散体的载体。

（5）有机酸类：①常用的有枸橼酸、酒石酸、琥珀酸、胆酸及脱氧胆酸等；②该类载体材料的相对分子质量较小，易溶于水而不溶于有机溶剂，多形成低共熔混合物；③本类载体不适用于对酸敏感的药物。

（6）糖类和醇类：①常用的糖类载体材料有壳聚糖、右旋糖、半乳糖和蔗糖等，醇类有甘露醇、山梨醇、木糖醇等，尤以甘露醇为佳；②它们的特点是水溶性强，毒性小，因分子中有多个羟基，可与药物以氢键结合形成固体分散体，适用于剂量小、熔点高的药物；③糖类多与PEG类聚合物作联合载体，因其溶解迅速，可克服PEG溶解时形成富含药物的表面层阻碍基质进一步被溶解的缺点。

2. 难溶性载体材料

（1）纤维素类：①常用的如乙基纤维素（ethylcellulose，EC），无毒，无药理活性，是一理想的水不溶性载体材料，广泛地应用于缓释固体分散体；②结构中含有羟基，能与药物形成氢键，有较大的黏性，作为载体材料其载药量大、稳定性好、不易老化；③EC能溶于乙醇、苯、丙酮、CCl_4等多数有机溶剂，常采用溶剂法制备固体分散体；④EC为载体的固体分散体中释药速率受扩散控制，EC黏度和用量均影响其释药速率，尤其是EC用量对释药速率影响更大；⑤在处方中添加HPC、PEG、PVP等水溶性物质作致孔剂或加入表面活性剂增加载体润湿性，均可达到调节释药速率的目的。

（2）聚丙烯酸树脂类：①含有季铵基的聚丙烯酸树脂Ⅰ号和Ⅳ号（分别相当于国外Eudragit E型和R型）可溶胀，不溶解，不被吸收，对人体无害；②被广泛用于制备缓释固体分散体，多采用溶剂法；③加入水溶性载体材料如PEG或PVP等可调节药物的释放速率。

（3）脂质类：①脂质类材料降低了药物溶出速率，延缓了药物释放，且药物溶出速率随脂质含量增加而降低，因此可作为制备缓释固体分散体的载体；②常用的有胆固醇、β-谷甾醇、棕榈酸甘油酯、胆固醇硬脂酸酯、巴西棕榈蜡及蓖麻油蜡等；③因熔点较低，常采用熔融法制备；④加入去氧胆酸钠、胆酸钠、单硬脂酸甘油酯等表面活性剂及乳糖、PVP等水溶性物质改善载体润湿性，增加载体中药物释放孔道，提高药物释放速率。

3. 肠溶性载体材料

（1）纤维素类：①常用的有醋酸纤维素酞酸酯（cellulose acetate phthalate，CAP）、羟丙甲基纤维素酞酸酯（hydroxylpropylmethylcellulose phthalate，HPMCP，其商品有两种规格，分别为HP-50、HP-55）和羧甲乙基纤维素（carboxylmethylethylcellulose，CMEC）等，均能溶于肠液中，可用于制备胃中不稳定的药物需在肠道释放和吸收的固体分散体。②多采用溶剂法制备，一

般将药物及肠溶性载体材料溶于有机溶剂中，然后将此溶液喷雾于惰性辅料表面，可在其表面形成固体分散体。③ CMEC 在 pH 值 5～6 条件下溶解，HPMCP 在 pH 值 5.0～5.5 的水中溶解，HP-50 和 HP-55 因其化学结构的不同，黏度存在差异，释药速率也不相同。

（2）聚丙烯酸树脂类：① 常用国产Ⅱ号和Ⅲ号聚丙烯酸树脂（polyacrylic resin，分别相当于国外 Eudragit L 和 Eudragit S），前者在 pH 值 6 以上的介质中溶解，后者在 pH 值 7 以上的介质中溶解，如将两者以一定比例联合使用，可制成较理想的缓释或肠溶固体分散体。② 在制备固体分散体时，多采用乙醇为溶剂，以溶剂法进行制备。

（三）固体分散体的制备方法

根据药物和载体材料的性质，采用不同的制备方法。

1. 熔融法

（1）操作：将药物与载体材料混匀，加热至熔融，迅速冷却成固体，或将熔融物倾倒在不锈钢板上成薄层，在板的另一面吹冷空气或冰水使骤冷成固体。然后将此固体在一定温度放置变脆成易脆物，放置的温度及时间视不同的品种而定（图 5-14）。

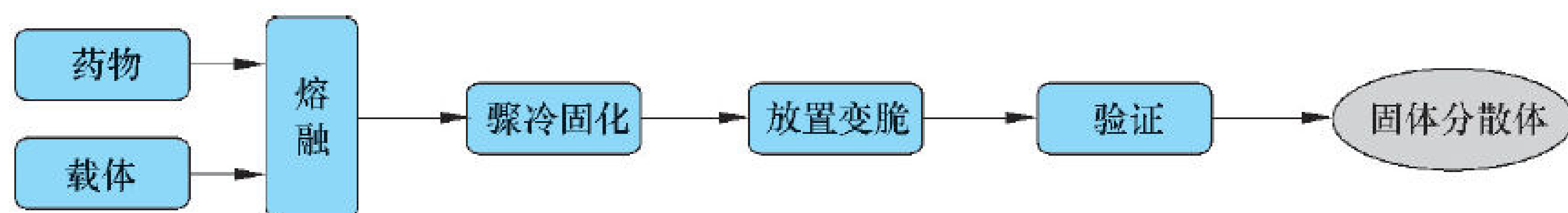


图 5-14 熔融法制备固体分散体的工艺流程

如药物-PEG 类固体分散体只需在干燥器内室温放置一到数日即可，而灰黄霉素—枸橼酸固体分散体需 37℃或更高温度下放置多日才能完全变脆。为了缩短药物加热时间，亦可将载体材料先加热熔融后，再加入已粉碎的药物（60～80 目筛）。本法的关键在于必须由高温迅速冷却，以达到高的过饱和状态，使多个胶态晶核迅速形成而得到高度分散的药物，而非粗晶。

也可将熔融物滴入冷凝液中使之迅速收缩、凝固成丸，这样制成的固体分散体俗称滴丸。常用冷凝液有液状石蜡、植物油、二甲基硅油以及水等。

（2）适用性：本法简便、经济，使用于对热稳定的药物和载体。

（3）材料：多用熔点低、不溶于有机溶剂的载体材料，如 PEG 类、枸橼酸、糖类等。

2. 溶剂法 也称共沉淀法或共蒸发法。

（1）操作：将药物和载体材料共同溶解于有机溶剂中，蒸去全部有机溶剂，药物与载体同时析出，经干燥得共沉淀固体分散体（图 5-15）。

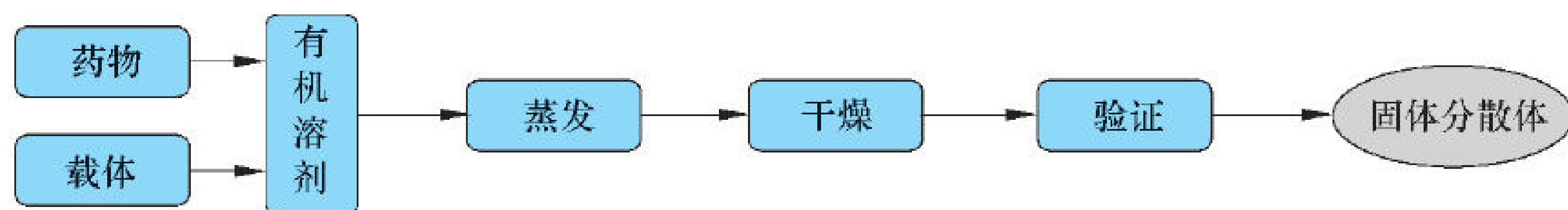


图 5-15 溶剂法制备固体分散体的工艺流程

（2）适用性：本法可以避免高热，适用于对热不稳定或挥发性药物。

（3）材料：可选用能溶于水或多种有机溶剂、熔点高、对热不稳定的载体材料，如 PVP 类、半乳糖、甘露醇、胆酸类等，PVP 熔化时易分解，只能采用溶剂法。常用的有机溶剂有氯仿、无水乙醇、95%乙醇、丙酮等。但使用有机溶剂的用量较大，成本高，且有时有机溶剂难以完全除尽。残留的有机溶剂除对人体有危害外，还易引起药物重结晶而降低药物的分散度。溶剂法要求药物与载体材料应溶解在同一有机溶剂中，因此选择适宜的有机溶剂是采用溶剂法制备固体分散

体的关键之一，而且选择的溶剂种类不同，其溶出速率也可能存在差异。

3. 溶剂-熔融法

（1）操作：将药物先溶于少量适当溶剂中，将此溶液直接加入已熔融的载体材料中混合均匀，蒸除有机溶剂，按熔融法迅速低温固化而得。药物溶液在固体分散体中所占的量一般不超过 10%（W/W），否则难以形成脆而易碎的固体（图 5-16）。

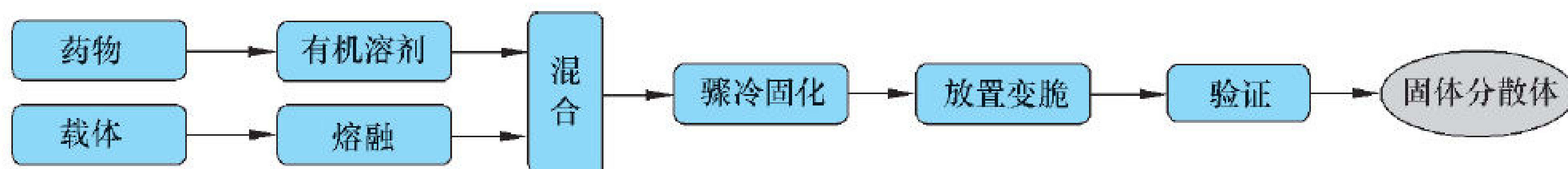


图 5-16　溶剂-熔融法制备固体分散体的工艺流程

（2）适用性：本法适用于鱼肝油、维生素 A、维生素 D、维生素 E 等液态药物或热稳定性差的药物，但只适用于剂量小于 50mg 的药物。本法的优点在于使用有机溶剂的量少，除去溶剂的受热时间短，残留少量溶剂（5%～10%）对固体分散体的性质影响小。

（3）材料：凡适用于熔融法的载体材料均可用于本法。

4. 研磨法

（1）操作：将药物与较大比例的载体材料混合后，强力持久地研磨一定时间，不需加溶剂而借助机械力降低药物的粒度，或使药物与载体材料以氢键结合，形成低共熔固体分散体。其制备关键要求是载体材料的比例以及持续研磨的时间（图 5-17）。



图 5-17　研磨法制备固体分散体的工艺流程

（2）适用性：适用于对热不稳定或挥发性药物。

（3）材料：常用的载体材料有微晶纤维素、乳糖、PVP 类、PEG 类等。

5. 溶剂-喷雾（冷冻）干燥法

（1）操作：将药物与载体材料共溶于溶剂中，然后喷雾干燥或冷冻干燥，除尽溶剂即得（图 5-18）。



图 5-18　溶剂-喷雾（冷冻）干燥法制备固体分散体的工艺流程

（2）适用性：溶剂-喷雾干燥法可连续生产，溶剂常用 C_1～C_4 的低级醇或其混合物。而溶剂-冷冻干燥法适用于易分解或氧化、对热不稳定的药物，如酮洛芬、红霉素、双香豆素等。

（3）材料：常用的载体材料有 PVP 类、PEG 类、β-环糊精、甘露醇、乳糖、水解明胶、纤维素类、聚丙烯酸树脂类等。

6. 双螺旋挤压法

（1）操作：其原理与研磨法相似，将药物与载体材料置于双螺旋挤压机内，经混合、压制而成固体分散体。

（2）适用性：本法不使用有机溶剂，同时可用两种以上的载体材料，制备温度可低于药物熔

点和载体材料的软化点，因此药物不易破坏，制得的固体分散体稳定。如硝苯地平与 HPMCP 制得黄色透明固体分散体，经 X 射线衍射与 DSC 检测显示硝苯地平以无定形存在于固体分散体中。

（四）固体分散体的验证

制备固体分散体的目的是改变药物的溶解速度，因此对固体分散体质量的评价多以体外的溶出度或溶出速率以及体内生物利用度作为指标。此外，综合采用各种物理分析方法对固体分散体中药物分散状态进行鉴别，对合理地设计固体分散体处方及工艺，获得性质优良的固体分散体具有重要作用。目前常用的验证方法有溶解度测定、热分析法、X-射线衍射法和红外光谱法。

1. 体外溶出度试验 采用溶出度或溶出速率来考察固体分散体的性质是最为常见的方法，通常选择药物、药物与载体材料机械混合物及固体分散体进行溶出试验，通过考察溶出度或溶出速率来体现固体分散体的优点。

2. 物理分析法

（1）热分析法：通常采用差示热分析法（differential thermal analysis，DTA）和差示扫描量热法（differential scanning calorimetry，DSC）进行测定。

1）差示热分析法：① 又称差热分析，是使试样和参比物在程序升温或降温的相同环境中，测量两者的温度差随温度（或时间）的变化关系。所得到的曲线称为差示热分析曲线或差热曲线。② 通过判断差示热分析曲线中是否存在药物结晶的吸收峰来判断固体分散体的形成。③ 通常选取药物、药物与载体材料的机械混合物、固体分散体等分别进行测定，比较单纯药物吸热或放热峰的位置与大小进行判断。

2）差示扫描量热法：又称差动分析，是使试样和参比物在程序升温或降温的相同环境中，用补偿器测量，使两者的温度差保持为零所必须的热量对温度（或时间）的依赖关系。

（2）X-射线衍射法：① X 射线衍射（X-ray diffraction）技术可以用于了解固体分散体药物的分散状态。② 每一种药物的结晶都有其特定的结构，其粉末 X 射线衍射图谱中的衍射峰能够反映这一特征，药物与载体的物理混合物衍射图谱是各组分衍射图谱的简单叠加，衍射峰位置及强度无改变。③ 鉴别固体分散体时，若有药物晶体存在，则在衍射图上存在该药物晶体的衍射特征峰，若药物以无定形状态存在，则晶体衍射峰消失，故以此来定性判断固体分散体中药物分布情况。

（3）红外光谱法：① 红外光谱法主要用于确定固体分散体中有无复合物形成或其他相互作用。红外光照射到物质分子只能激发分子内原子核之间的振动和转动能级的跃迁，产生的分子振动光谱即为红外吸收光谱。② 在没有相互作用的情况下，无论固体溶液还是简单低共熔混合物的红外图谱均应与其机械混合物红外图谱相同。③ 在形成复合物或有强氢键作用时，则药物和载体的某些吸收峰将消失或发生位移。

（4）核磁共振谱法：核磁共振谱法主要用于确定固体分散体中有无分子间或分子内相互作用，药物与载体材料形成固体分散体后，在核磁共振氢谱上可观察到峰的位移或消失。

（五）处方举例

例 5-1：黄芩素-PVP K-30 固体分散体

【制法】 黄芩素和 PVP K-30，用乙醇-丙酮（1∶2）混合溶剂溶解，60℃水浴中减压蒸发，待溶剂完全挥干后置干燥器中真空干燥 24h，干燥物粉碎过 80 目筛即得。

【注解】 ① 黄芩素是由唇形科植物黄芩的干燥根中提取的一类黄酮类化合物，具有抗微生物、抗肿瘤、清除自由基及抗氧化等药理活性；② 黄芩素在水中的溶解度极小，以聚维酮（PVP K-30）为载体材料，采用共沉淀法制备固体分散体；③ 物相分析结果表明，固体分散体中的黄芩素以非结晶无定形态存在于载体材料中，且与载体产生氢键作用。溶出度试验结果表明，当固体分散体中黄

芩素：PVP K-30 为 1∶2 时，5min 时药物的溶出速率是原料药的 14.8 倍，60min 药物累积溶出百分率达 90%以上，较原药粉末及其物理混合物提高约 5 倍，见图 5-19。

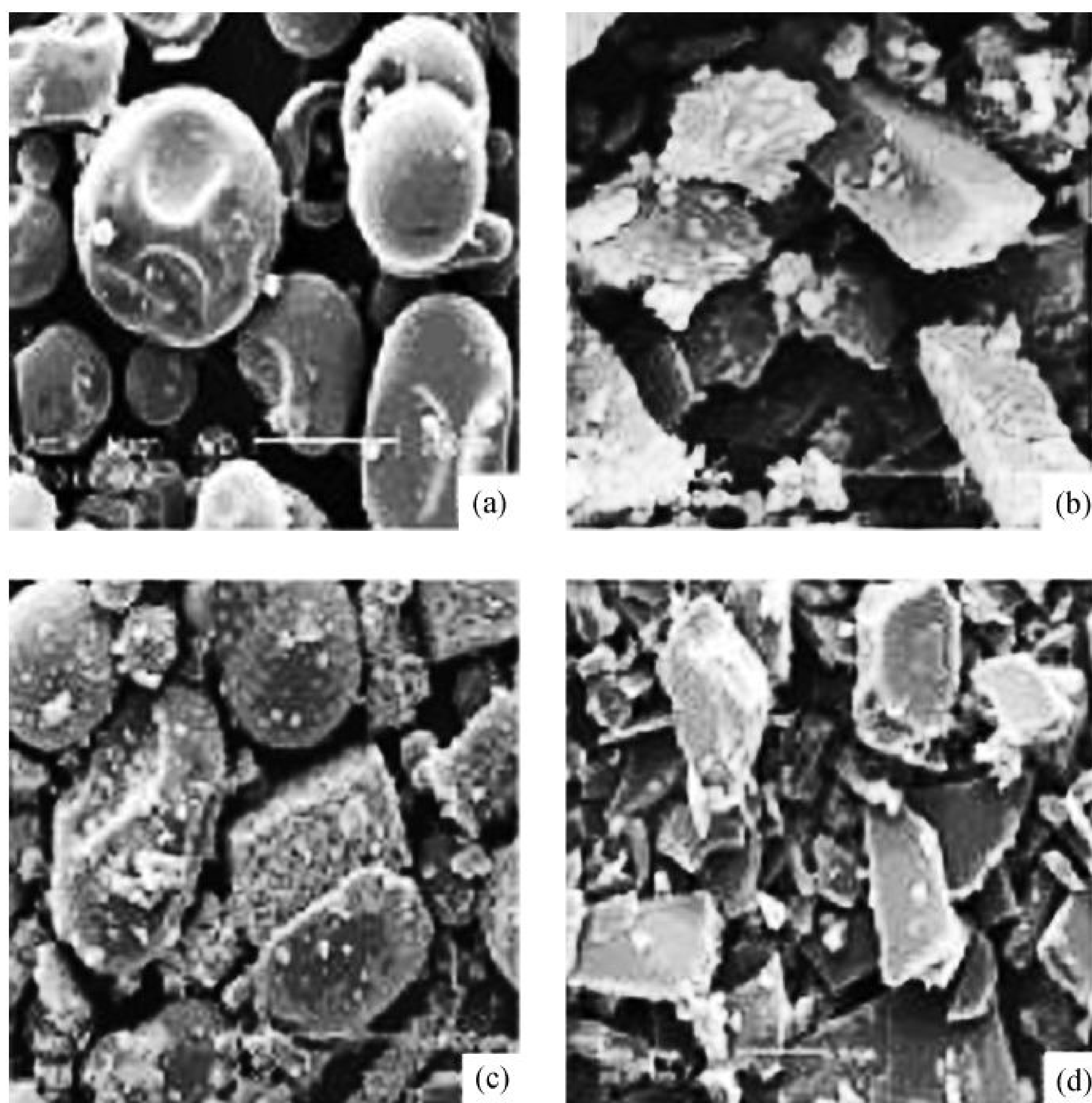


图 5-19　PVP K-30、黄芩素、物理混合物及固体分散体的透射电镜（SEM）照片
（a）PVP K-30；（b）黄芩素；（c）物理混合物；（d）固体分散体

例 5-2：酮洛芬-乙基纤维素固体分散体

【制法】 ①将酮洛芬和 EC 按比例用乙醇和二氯甲烷（1∶1）溶解后，在 50℃水浴蒸去溶剂，并不断搅拌至无醇味；②40℃干燥箱中过夜进一步除去溶剂，低温冷冻后粉碎过筛，得酮洛芬-乙基纤维素固体分散体。

【注解】 ①采用溶剂法制备酮洛芬-乙基纤维素固体分散体；②DSC 研究表明：酮洛芬与 EC 比例为 1∶2 和 1∶3 时药物以非晶态存在于载体中；③体外释放度试验结果表明，药物体外释药行为均符合 Higuchi 方程；④缓释效果与 EC 量和固体分散体的粒径有主要关系，药物释放速率随 EC 用量和黏度增加而减小；⑤固体分散体粒径越小药物体外释放速率越快；⑥在 pH 值 6.8 介质中的体外释放速率高于 pH 值 1.2 介质。

二、包合物

（一）概述

1. 包合物的概念　包合物（inclusion compounds）是一种分子被包嵌于另一种分子的空穴结构内而形成的络合物。由主分子（host molecules）和客分子（guest molecules）两部分组成，主分子（包合材料）具有较大的空穴结构，足以将客分子（药物）容纳在内，通常按 1∶1 比例形成分子囊。把制备包合物的技术称为包合技术。

2. 包合物的稳定性　包合物能否形成，主要取决于主分子和客分子的立体结构和两者的极

性，客分子必须与主分子的空穴形状及大小相适应。包合物的稳定性主要取决于两组分间范德华力的大小。包合过程是物理过程而不是化学反应，所以主、客分子之比一般为非化学计量，客分子最大包合量取决于主分子所提供的空穴数，但并非所有空穴都被客分子完全占领，因此主、客分子的比例有较大的变动范围。

3. 包合物的优点　药物作为客分子经包合后，溶解度增大，稳定性提高，液体药物可粉末化，可防止挥发性成分挥发，掩盖药物的不良气味或味道，调节释药速率，提高药物的生物利用度，降低药物的刺激性与毒副作用等。

4. 包合时对药物的要求　有机药物分子的原子数大于 5，稠环数应小于 5，分子量在 100～400 之间，水中溶解度小于 $10g \cdot L^{-1}$，熔点低于 250℃；无机药物大多不宜用环糊精包合。非极性脂溶性药物易被包合，非解离型比解离型更易包合。一般环糊精与药物 1∶1 摩尔比较合适。β-CD 经动物试验证明毒性很低，用放射性标记的动物代谢试验表明，β-CD 可作为糖类被人体吸收。

（二）包合物的包合材料

包合材料为处于包合物外层的主分子，能够用作包合材料的有环糊精、胆酸、淀粉、纤维素、蛋白质及核酸等。目前药物制剂中最常用的是环糊精及其衍生物。环糊精发现于 1891 年，直到 1948 年才认识到其筒状分子内部可以包裹多种适当大小的疏水性物质。1974 年日本堀越弘毅等从土壤中分离出嗜碱芽孢杆菌经培养可获得环糊精葡聚糖转位酶，利用此酶将淀粉酶解环合后得到环糊精，具有高收率，从而实现了工业化生产。

1. 水溶性包合材料

（1）环糊精

1）结构：环糊精（cyclodextrin，CD）是由 6～12 个 *D*-葡萄糖分子以 1，4-糖苷键连接而成的环状低聚糖化合物，为水溶性的非还原性白色结晶粉末。对碱、热和机械作用都相当稳定，但对酸不太稳定，易发生酸解。常见的有 α、β、γ-CD 3 种，分别由 6、7、8 个葡萄糖分子构成，其俯视图见图 5-20（a）。

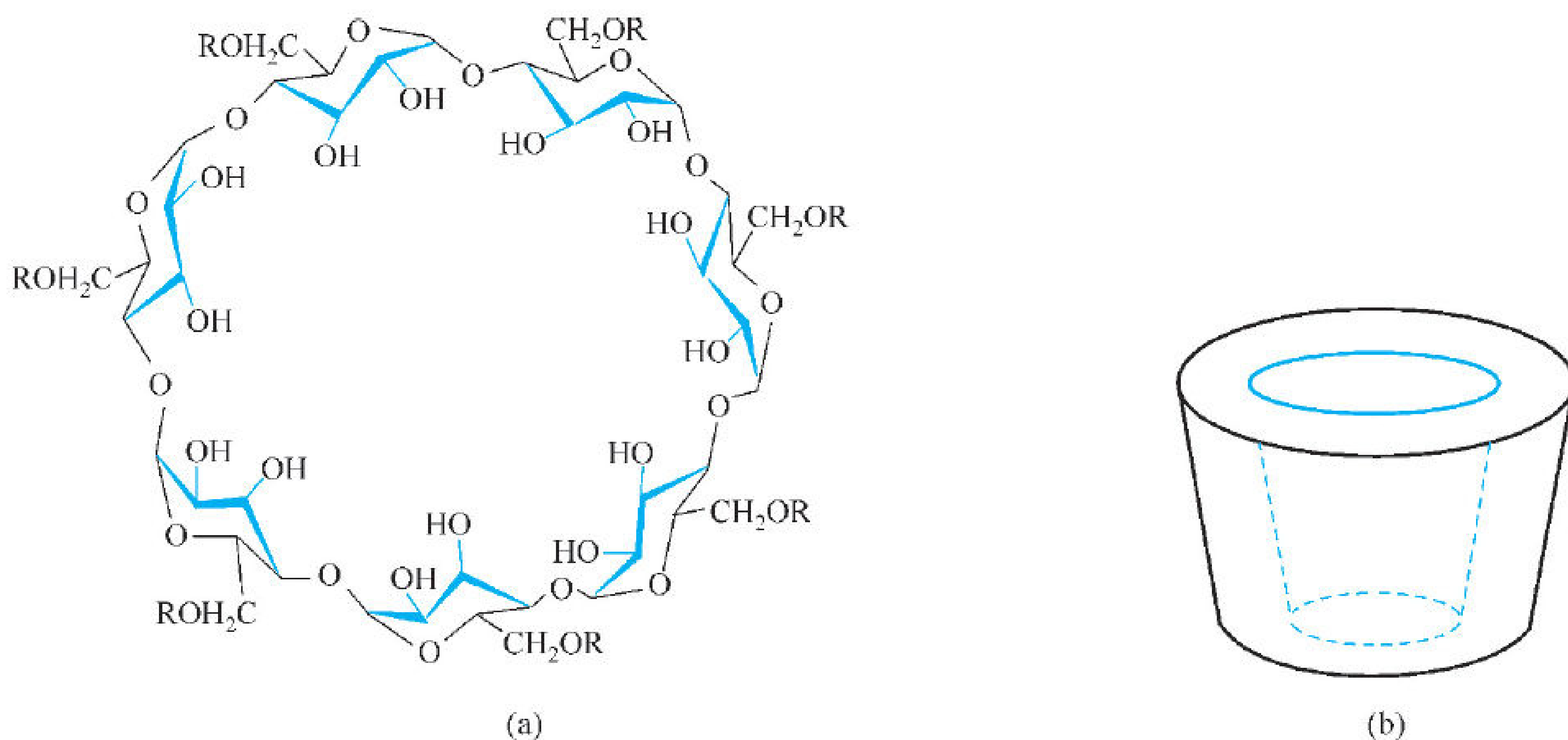


图 5-20　环糊精结构

（a）环糊精结构俯视图；（b）环糊精的立体结构

R═H　β-环糊精

R═CH_2—CHOH—CH_3　羟丙基-β-环糊精

经X射线衍射和磁共振证实，环糊精的立体结构是上宽下窄、两端开口的环状中空圆筒形，见图5-20（b）。由于2，3位上的—OH排列在空穴的开口处或空穴的外部，而6位上的—OH排列在空穴的另一端开口处，呈亲水性。6位上的—CH_2以及葡萄糖苷结合的氧原子则排列在空穴的内部，故呈疏水性。这表明CD具有“外亲水，内疏水”的特殊分子结构。

2）性质：3种环糊精的空穴内径与物理性质都有较大的差别，见表5-6。

表5-6 3种CD的基本性质

项目		α-CD	β-CD	γ-CD
葡萄糖单体数		6	7	8
分子量		973	1135	1297
分子空穴（nm）	（内径）	0.45～0.6	0.7～0.8	0.85～1.0
	（外径）	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
空穴深度（nm）		0.7～0.8	0.7～0.8	0.7～0.8
$[\alpha]_D^{25}$（H_2O）		+150.5°±0.5°	+162.5°±0.5°	+177.4°±0.5°
溶解度（20℃，g·L^{-1}）		145	18.5	232
结晶形状（水）		针状	棱柱状	棱柱状

其中以β-CD的空穴大小最为适中，故最为常用。其葡萄糖基（C_1）为椅式结构，7个伯醇羟基位于空穴小的一端，14个仲醇羟基位于空穴大的一端开口处。因此空穴外部和入口处富含亲水性基团，空穴内部由碳氢键和醚键构成，呈疏水性。它在水中的溶解度最小，易从水中析出结晶，随着温度升高溶解度增大，温度为20℃、40℃、60℃、80℃、100℃时，其溶解度分别为18.5g·L^{-1}、37g·L^{-1}、80g·L^{-1}、183g·L^{-1}、256g·L^{-1}。

（2）环糊精衍生物：人类发现环糊精是一百余年的历史，但1975年以前仅限于研究α、β和γ等母体。其肾毒性和水溶性等问题迫使人们30多年来对其衍生物，特别是β-CD的衍生物，进行了大量深入的研究。半合成β-CD的衍生物主要是对β-CD分子结构进行修饰，如将甲基、乙基、羟丙基、羟乙基、葡糖基等基团引入β-CD分子中与羟基进行烷基化反应，即破坏了β-CD分子内氢键的形成，使其理化性质特别是水溶性发生显著改变。β-CD及其衍生物的取代方式见表5-7。

表5-7 β-CD衍生物

名称	缩写	取代基R
羧基甲基-β-环糊精	CM-β-CD	CH_2CO_2H 或 H
羧基甲基-乙基-β环糊精	CME-β-CD	CH_2CO_2H，CH_2CH_3或 H
二甲基-β-环糊精	DM-β-CD	CH_3或 H
甲基-β-环糊精	M-β-CD	CH_3或 H
葡糖基-β-环糊精	G_1-β-CD	Glucosyl 或 H
麦芽糖基-β-环糊精	G_2-β-CD	Maltosyl 或 H
羟乙基-β-环糊精	HE-β-CD	CH_2CH_2OH 或 H
羟丙基-β-环糊精	HP-β-CD	$CH_2CHOHCH_3$或 H
磺丁基醚-β-环糊精	SBE-β-CD	$(CH_2)_4SO_3Na$ 或 H

亲水性β-CD衍生物如甲基-β-CD、羟丙基-β-CD、糖基-β-CD等均易溶于水，能够与多种药物起包合作用，使溶解度增加，毒性与刺激性下降，扩大了环糊精在药物制剂中的应用范围。如

3-羟丙基-β-CD、2，3-二羟丙基-β-CD和葡糖基-β-CD促使一些难溶性药物增加溶解度和稳定性，降低了局部刺激性和溶血性等，可作为注射用的包合材料。

2. 疏水性包合材料 β-环糊精2、6位羟基乙基化得到二乙基-β-环糊精（DE-β-CD），2、3、6位羟基乙基化得到三乙基-β-环糊精（TE-β-CD）。随着取代度的增加，水溶性降低。这些疏水性的衍生物可控制水溶性药物的释放速率。E-β-CD微溶于水，比β-CD的吸湿性小，具有表面活性，在酸性条件下比β-CD更稳定。

（三）包合物的包合方法

1. 饱和水溶液法

（1）操作：饱和水溶液法（saturated aqueous solution method）也称重结晶法或共沉淀法。是将CD配成饱和水溶液，加入客分子药物（难溶性药物可加少量适当溶剂如乙醇、丙酮溶解）混合30min以上，使药物与CD形成包合物后析出，且可定量地将包合物分离出来。在水中溶解度大的药物有一部分包合物仍溶解在溶液中，可加一种有机溶剂，使析出沉淀。将析出的包合物过滤，根据药物的性质，再用适当的溶剂洗净、减压干燥，即得稳定的包合物（图5-21）。

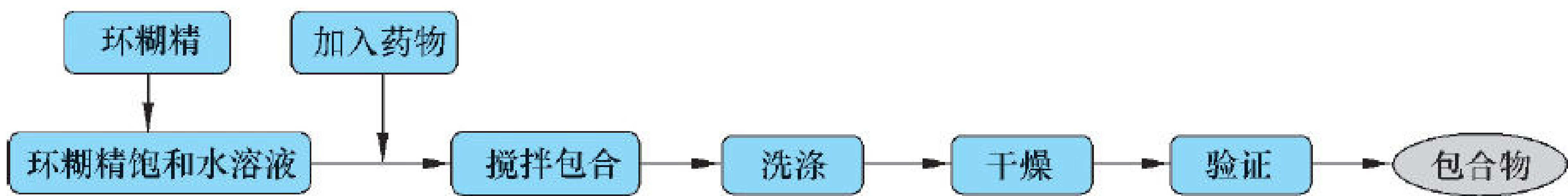


图5-21 饱和水溶液法制备包合物的工艺流程

如包合中药挥发油，可将挥发油蒸馏液直接加入β-CD制成饱和溶液，再搅拌混合如上法制成包合物。

（2）适用性：本法可以避免高热，适用于对热不稳定或挥发性药物。

2. 研磨法

（1）操作：研磨法（grinding method）是取β-CD加入2～5倍量的水混合，研匀，加入客分子药物（难溶性药物应先溶于少量有机溶剂中），充分研磨至成糊状物，低温干燥后用适宜的有机溶剂洗净，再干燥即得（图5-22）。

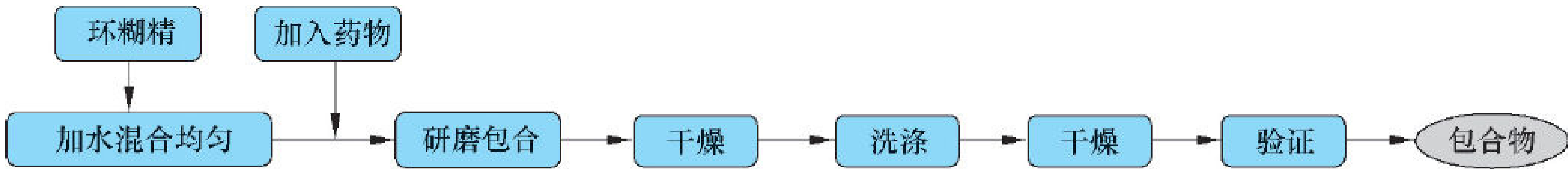


图5-22 研磨法制备包合物的工艺流程

（2）适用性：适用于对热不稳定或挥发性药物。

3. 超声波法

（1）操作：超声波法（ultrasonic method）是将CD饱和水溶液加入客分子药物溶解，混合后立即用超声波破碎仪或超声波清洗机进行超声代替搅拌力。超声时选择合适的强度，适当的时间，将析出沉淀按饱和水溶液法处理，即得包合物（图5-23）。

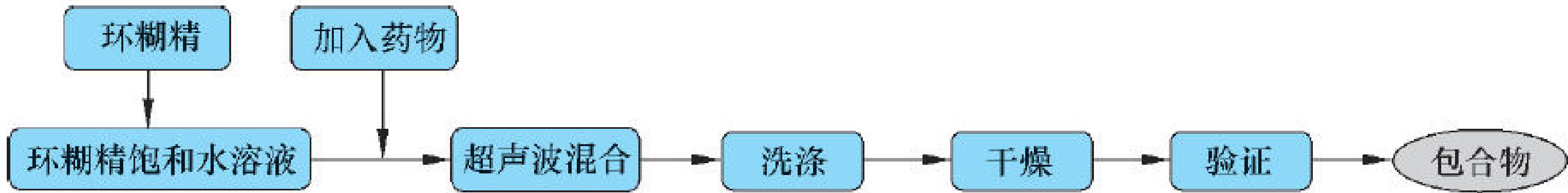


图5-23 超声波法制备包合物的工艺流程

（2）适用性：适用于对热不稳定或挥发性药物。

4. 喷雾干燥法和冷冻干燥法

（1）操作：喷雾干燥法（spray-drying method）和冷冻干燥法（freeze-drying method）是将 CD 制成饱和水溶液，加入客分子药物（难溶性药物可加少量适当溶剂如乙醇、丙酮溶解）混合 30min 以上，使客分子药物被包合，然后加入到喷雾干燥机中进行干燥或置于冷冻干燥机中冷冻干燥（图 5-24）。



图 5-24 喷雾（或冷冻）干燥法制备包合物的工艺流程

（2）适用性：喷雾干燥法适用于难溶性、疏水性药物，用此法制备包合物，干燥温度高，受热时间短，产率高，制得的包合物易溶于水，遇热性质较稳定。冷冻干燥法适用于制成包合物后易溶于水，且在干燥过程中易分解、变色的药物，所得成品疏松，溶解性能好，可制成粉针剂。

（四）包合物的验证

药物与环糊精是否形成了包合物，可根据包合物的性质和结构状态，采用下述方法进行验证，必要时可同时用几种方法。

1. 相溶解度法 不仅可确证包合物的形成，也可以证实或评价包合物的增溶效果。其方法是通过绘制溶解度曲线进行判断。因难溶性药物包合后溶解度增大，通过测定药物在不同浓度的环糊精溶液中的溶解度，绘制溶解度曲线。即以药物浓度为纵坐标，环糊精浓度为横坐标作相溶解度图，可从曲线判断包合物是否形成，并获得包合物的溶解度，计算其包合常数 K_c，包合常数也被称为包合物的表观稳定性常数。

2. X 射线衍射法 晶体药物在相同的角度处具有不同的晶面间距，从而显示不同的衍射特征峰，而该药物的包合物是无定形态，没有衍射特征峰。

3. 热分析法 包括差示热分析法（DTA）和差示扫描量热法（DSC），是鉴定药物和环糊精是否发生包合作用常用的方法。

4. 红外光谱法 是比较药物包合前后在红外区吸收的特征，根据吸收峰的变化情况，如果吸收峰位移、降低或消失，说明药物与环糊精产生了包合作用，并可协助确定包合物的结构。该法主要应用于含羰基药物的包合物的检测。

5. 核磁共振法 核磁共振法（NMR）可从核磁共振谱上碳原子的化学结构位移大小，推断包合物是否形成。可根据药物的化学结构有选择地采用，一般对含有芳香环的药物，可采用 ^{1}H-NMR 技术，而对于不含芳香环的药物可采用 ^{13}C-NMR 技术。

6. 荧光光谱法 是比较药物与包合物的荧光光谱，从曲线与吸收峰的位置和高度来判断包合物是否形成。

7. 圆二色谱法 非对称的有机药物分子对组成平面偏振光的左旋和右旋圆偏振光的吸收系数不相等，称为圆二色性。由于左右旋转圆偏振光的振幅不同，合成后沿椭圆轨迹运动，成为椭圆偏振光。若在不同波长（λ）测定圆二色性物质的旋光度（α）或椭圆率（θ），并以旋光度或椭圆率为纵坐标，波长为横坐标作图，若得具有峰尖和峰谷的曲线，称 Cotton 效应，曲线称为 Cotton 效应曲线，即圆二色谱，从曲线形状可判断包合与否。

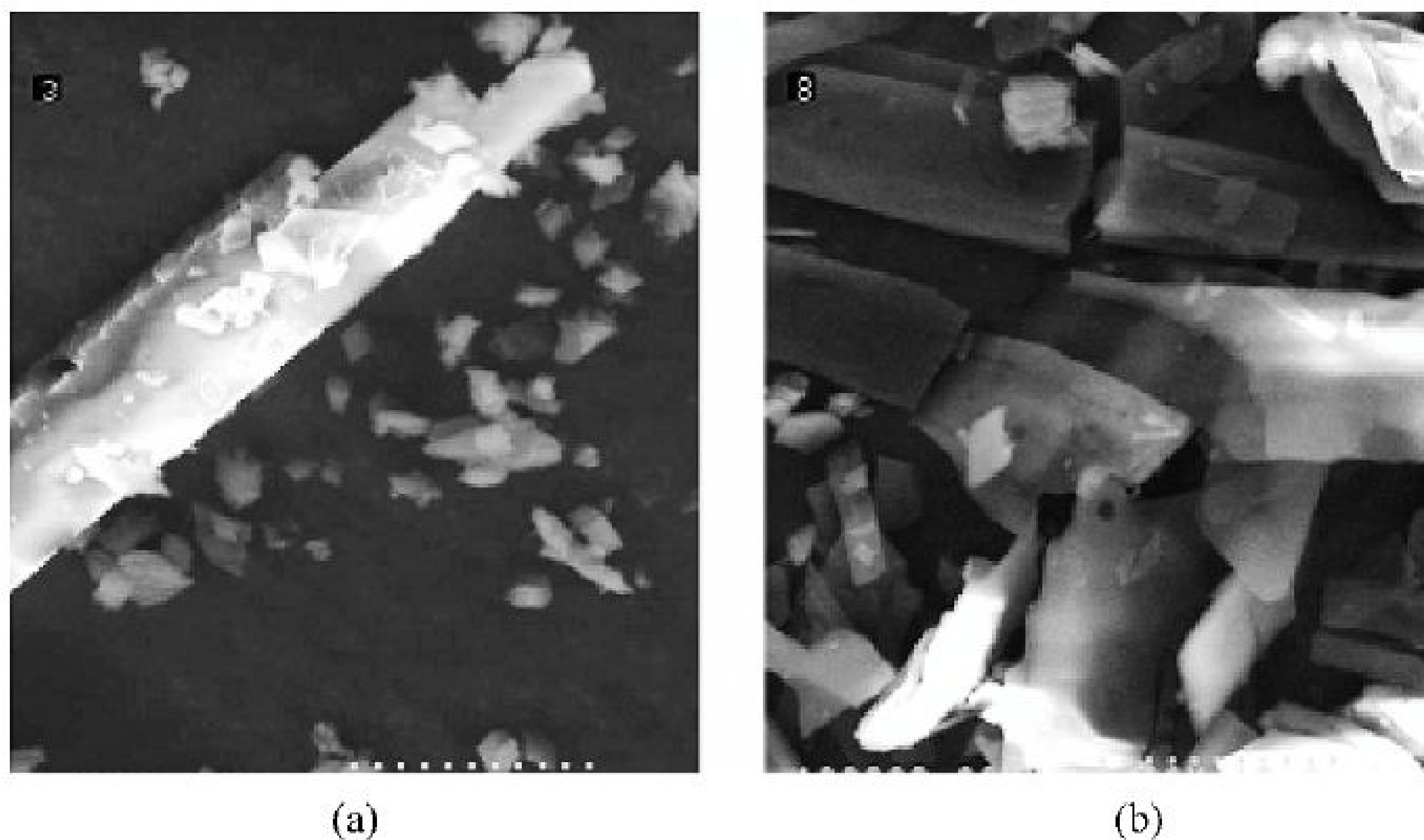
8. 薄层色谱法 薄层色谱法（TLC）系选择适当的溶剂系统，对药物和包合物在同样的条件下进行展开，观察色谱展开后的斑点位置，若药物被包合则不会有展开斑点。

9. 紫外分光光度法　主要是从紫外吸收曲线吸收峰的位置和峰高来判断是否形成了包合物。

（五）处方举例

例 5-3： 萘普生-β-CD 包合物

【制法】 ①称取萘普生 0.46g，用少量乙醇溶解制成饱和溶液；②将 2.27g 的 β-CD 用 70℃的蒸馏水制成饱和溶液，800r·min^{-1} 恒温搅拌下缓慢将萘普生溶液滴入 β-CD 饱和液中；③滴毕，继续搅拌 1h 得白色混悬液，停止加热，搅拌下冰水浴冷却，置冰箱中冷藏 10h；④抽滤，滤饼用适量乙醇、水洗涤；⑤于 60℃真空干燥得白色粉末萘普生-β-CD 包合物，其收得率和包合率分别为（60.7±1.67）%和（63.2±1.06）%（图 5-25）。



(a)　　(b)

图 5-25　萘普生与 β-CD 物理混合物及包合物的透射电镜（SEM）照片

(a) 萘普生与 β-CD 物理混合物；(b) 萘普生-β-CD 包合物

【注解】 萘普生-β-CD 包合物在水中的溶解度为萘普生原药的 4.8 倍，较大地提高了萘普生的水溶性。

例 5-4： 冰片-β-CD 包合物

【制法】 ①β-CD 与冰片的投料质量比为 7.4∶1，称取一定量 β-CD 倾入球磨缸内，加入 3 倍量蒸馏水；②然后加入冰片乙醇溶液，在 42r·min^{-1} 下球磨 1h；③低温真空干燥 24h，研碎，过 80 目筛，得粗包合物；④用乙酸乙酯洗涤 3 次后晾干，即得白色疏松状包合物粉末。

【注解】 ①TLC 法、热分析法、X 射线衍射法和红外光谱法鉴别结果表明，冰片在包合前后的主成分没有发生变化，但其晶体特征发生了显著变化，呈现出了另外一种新的物相性质；②冰片被 β-CD 包合后，溶解度提高了 2～3 倍，溶出速率也有显著提高；③冰片-β-CD 包合物对光、热、湿的稳定性显著高于混合物。

三、微囊

（一）概述

1. 微囊的概念　微囊（microcapsules）又称为微型胶囊，系利用天然的或合成的高分子材料（囊材）作为囊壳，将固体或液体药物（囊心物）包嵌而成的粒径为 5～250μm 的药库型微小胶囊。因制备方法不同，某些微囊的粒径也可在 500μm 以上。制备微囊的过程称为微型包囊术（microencapsulation），简称微囊化。根据包囊工艺和囊心物、囊材的性质不同，微囊的囊粒可以是囊心物外包囊材的膜壳型或囊心物与囊材镶嵌在一起的镶嵌型。囊粒可以是球形、葡萄串形、

表面平滑或折叠而不规则等各种形状。微囊可进一步制成片剂、胶囊剂、注射剂、散剂、软膏剂、栓剂和膜剂等，用微囊制成的制剂称为微囊化制剂。

2. 微囊的特点 ①掩盖药物的苦味或异味；②提高药物的稳定性；③防止药物在胃肠道内失活或减少药物对胃肠道的刺激性；④使液态药物固态化便于制剂的生产、应用与贮存；⑤能减少复方制剂中药物之间的配伍禁忌，隔绝药物组分间的反应；⑥缓释或控释药物；⑦使药物浓集于靶区，提高疗效，降低毒副作用；⑧可将活细胞或生物活性物质包裹。

3. 微囊的发展 微型包囊术起源于 20 世纪 50 年代，最初用于无碳复写纸的生产，到 60 年代才开始在药剂学上得到应用。药物微囊化技术的研究进展经历了 3 个阶段：①20 世纪 80 年代以前，主要应用粒径为 5μm～2mm 的小丸，用于掩盖药物的不良气味，提高药物的稳定性等；②20 世纪 80 年代后，发展了粒径小（0.01～10μm）的第二代产品，这类产品通过非胃肠道给药能显著延长药效，降低毒性，提高生物利用度；③第三代产品主要是纳米级胶体粒子的靶向制剂，即具有特殊的吸收和作用部位的制剂。目前已有 30 余类药物采用了微囊化技术，如解热镇痛药、镇静药、抗癌药、避孕药、驱虫药、多肽蛋白质类药物、诊断用药、抗生素以及维生素等。其中国内已报道的品种有延长药效的复方甲地孕酮微囊注射液、亮菌甲素微囊注射液、美西律微囊骨架片；提高药物稳定性的有复合维生素微囊片、牡荆油微囊片；掩盖不良臭味的大蒜素微囊胶囊剂；掩盖口味的有对乙酰氨基酚微囊片；还有控制微囊粒径大小，使其在体内浓集于肝或肺的靶向性制剂等。过去有许多花费极大人力、财力开发出的药物，由于口服活性低、半衰期短等原因而落选，微囊化后将克服以上困难，可制成满意的新药。

（二）微囊的囊材

1. 囊材的要求 囊材是用于包囊所需的材料，对囊材的一般要求是：①性质稳定，无毒、无刺激性，能与药物配伍、不影响药物的药理作用及含量测定；②有适宜的释药速率或可定位释药；③有一定的强度及可塑性，能完全包裹囊心物；④具有符合要求的黏度、渗透性、亲水性、溶解性等；供注射用者，应具有生物相容性及可降解性。

2. 囊材的分类 常用的囊材根据来源分为 3 类，即天然、半合成和合成高分子囊材（图 5-26）。

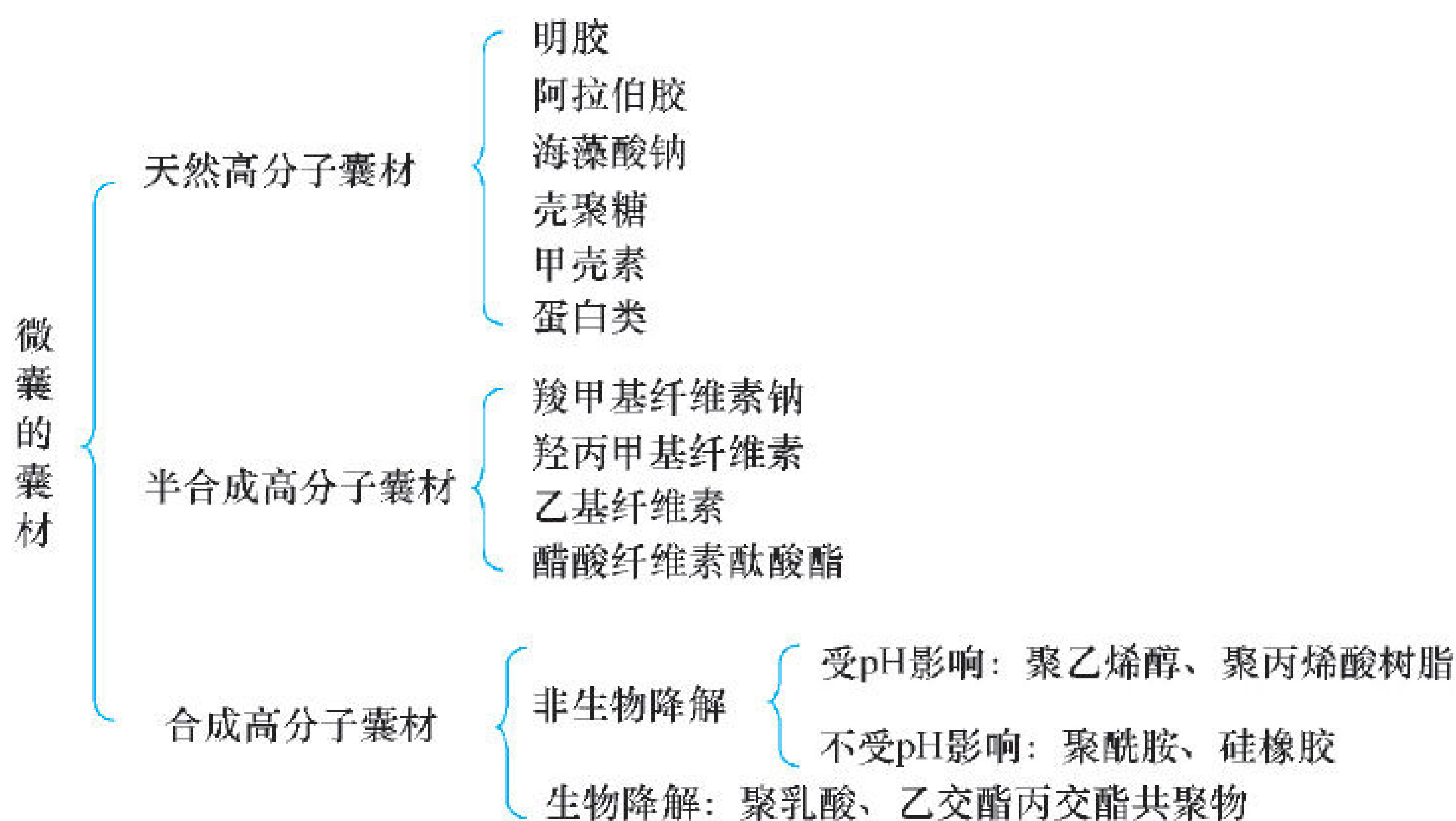


图 5-26 微囊常用囊材的组成图

（1）天然高分子材料

1）明胶（gelatin）：①是氨基酸与肽交联形成的直链聚合物，通常是分子量在 15 000～25 000 之间的混合物；②因制备时水解方法不同，可分为酸法水解明胶（A 型明胶）和碱法水解明胶（B

型明胶)，A型明胶的1%溶液在25℃时的pH值为3.8～6.0，其等电点为7～9，稳定而不易长菌；③B型明胶在同样条件下pH值为5～7.4，其等电点为4.7～5.0；④两者的成囊性能无明显的差异，黏度均为0.2～0.75mPa·s之间；⑤通常可根据药物对酸碱度的要求而选用A型明胶或B型明胶，用作囊材的浓度为2%～10%。

2）阿拉伯胶（acacia)：①为高相对分子质量多糖类及其钙、镁和钾盐；②用作囊材的浓度为2%～10%，但一般不单独使用，常与明胶等量配合使用，亦可与白蛋白配合作复合材料。

3）海藻酸盐（salt alginate)：①是用稀碱从褐藻中提取的多糖类化合物，能溶于各种不同温度的水中，不溶于乙醇、乙醚及其他有机溶剂；②在pH值4.5～10之间较稳定，不同相对分子质量的产品其黏度有差异，可与甲壳素或聚赖氨酸合用作复合材料；③因海藻酸钙不溶于水，故海藻酸钠可用$CaCl_2$固化成囊。

4）壳聚糖（chitin)：①从甲壳类动物（虾、蟹等）的壳中提取的含氮多糖类物质，具纤维素结构，为白色无定形固体；②可溶于酸或酸性水溶液，无毒、无抗原性，在体内能被溶菌酶等酶解，具有优良的生物降解性和成膜性，在体内可溶胀成水凝胶。

5）蛋白类（albumin)：①常用作囊材的有白蛋白、玉米蛋白、鸡蛋白、小牛酪蛋白等，可生物降解，无明显的抗原性；②通常采用加热固化或化学交联剂（如甲醛、丁二烯）固化，用量在$300g \cdot L^{-1}$以上。

（2）半合成高分子材料

1）羧甲基纤维素钠（CMC-Na)：①是一种阴离子型的高分子电解质，常与明胶配合作复合囊材，CMC-Na常用浓度为0.1%～0.5%，明胶为3%，两者按体积比2∶1配合；②CMC-Na遇水溶胀，体积可增大10倍，在酸性溶液中不溶，水溶液黏性大，不会发酵，且有抗盐能力和一定的热稳定性，置空气中能吸湿，几乎不溶于大多数有机溶剂。

2）醋酸纤维素酞酸酯（CAP)：①分子中含苯二甲酰基，在强酸中不溶解，但在pH值大于6的水溶液中可因游离羧基解离而溶解，其游离基的多少决定其水溶液的pH值或溶解CAP的溶液的最低pH值；②用做囊材时可以单独使用，浓度为3%左右，也可以与明胶配合使用。

3）乙基纤维素（EC)：①分子中含乙氧基48%，不溶于水、甘油和丙二醇，不同程度地溶于有机溶剂；②化学稳定性好，适于多种药物的微囊化，由于遇酸易水解，故不适合于强酸性药物。

4）羟丙甲基纤维素（HPMC)：①分子中含羟丙氧基4%～12%，甲氧基27%～29%，能溶于冷水成为黏性胶体溶液，不溶于热水；②具有一定的表面活性，其表面张力为（42～56）×$10^{-5}N \cdot cm^{-1}$，长期储存时有良好的黏度和稳定性。

（3）合成高分子材料：常用的有生物不降解囊材和生物降解囊材两类。

1）生物不降解囊材：①不受pH值影响的囊材：有聚酰胺、硅橡胶等；②在一定pH条件下可溶解的囊材：有聚丙烯酸树脂、聚乙烯醇等。

2）生物降解囊材：近年来人工合成的体内可生物降解的囊材普遍受到重视，如聚酯类、聚酯聚醚类、聚氨基酸类、聚乳酸、乙交酯丙交酯共聚物以及ε-己内酯与丙交酯嵌段共聚物等，其特点是无毒、成膜性好、化学稳定性高，可用于注射与植入。例如聚乳酸（polylactic acid，PLA）的熔点为60℃，相对分子质量约为90000，在体内6个月降解。有人用聚3-羟基丁酸（PHB）为囊材制成胰岛素微囊注射剂，在体内3个月降解。又如乙交酯丙交酯共聚物（polylactyl-co-glycol acid，PLGA）共聚时有各种比例，若丙交酯∶乙交酯为75∶25的共聚物为囊材，在体内1个月可降解，如为85∶15时，在体内3个月降解。

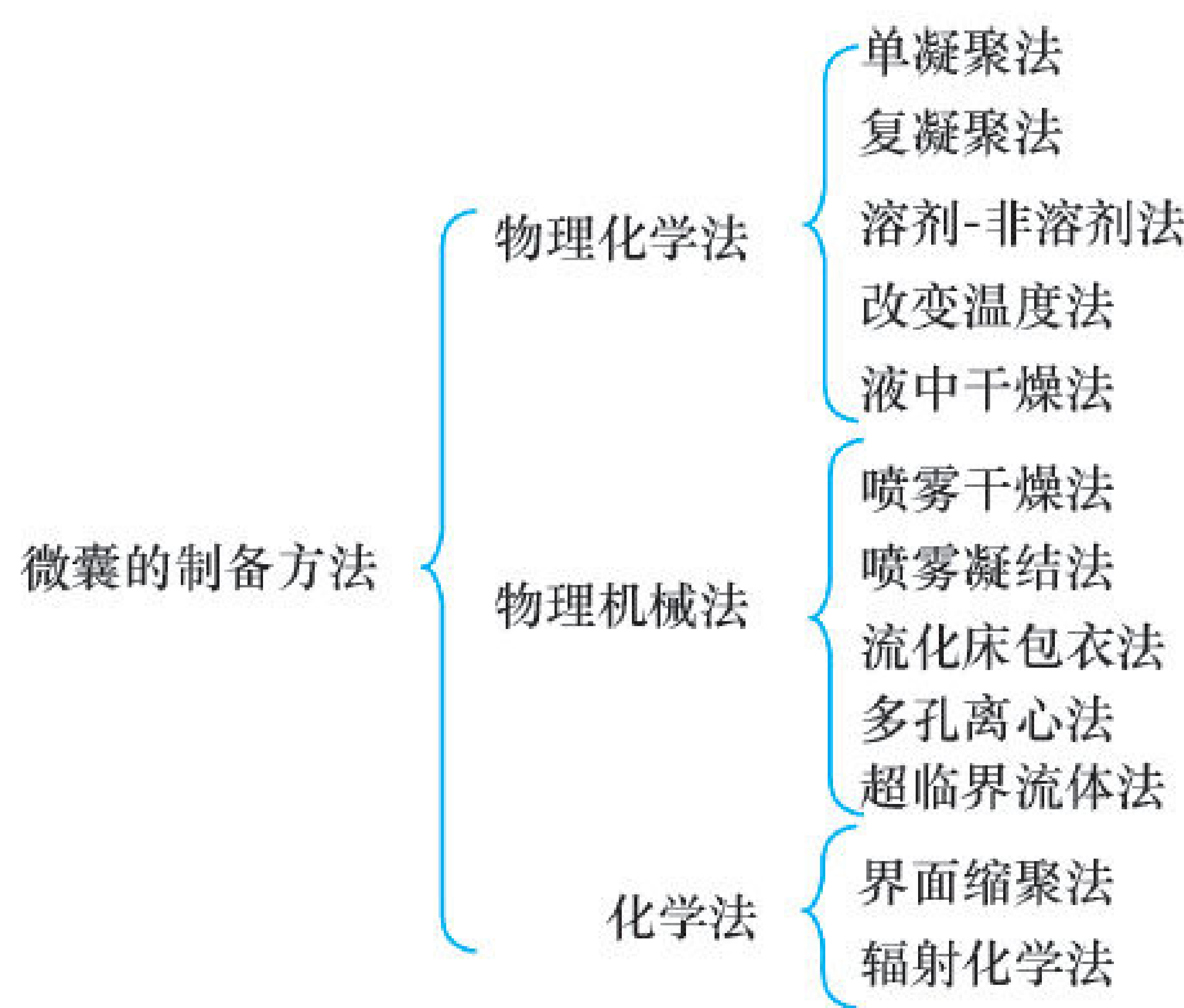


图 5-27 微囊常用的制备方法

选用囊材时，从物理化学角度应考虑黏度、渗透性、吸湿性、溶解性、稳定性以及药物的性质，同时结合临床要求和制剂要求，通常可挑选几种囊材，先做成囊性试验，最后经处方、工艺筛选，确定囊材。

（三）微囊的制备方法

制备微囊的方法可归纳为物理化学法、化学法与物理机械法三大类（图 5-27）。根据囊心物、囊材的性质、微囊的粒径、释放性能及靶向性要求可选择不同的制备方法。

1. 物理化学法 本法在液相中成囊，系在囊心物和囊材的混合物中，加入另一种物质或不良溶剂或采用其他适当的手段使囊材的溶解度降低而凝聚在囊心物的周围，形成一个新相析出，故又称相分离法（phase separation method）。其微囊化步骤大体可分为囊心物的分散、囊材的加入、囊材的沉积和囊材的固化 4 步（图 5-28）。

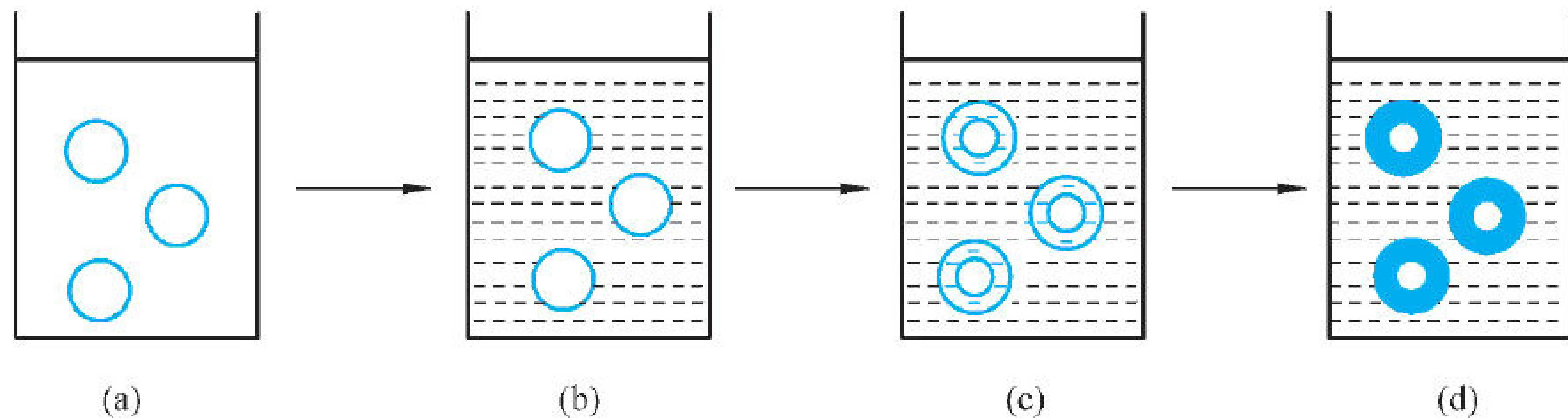


图 5-28 相分离法步骤示意图

（a）囊心物分散在液体介质中；（b）加入囊材；（c）囊材的沉积；（d）囊材的固化

根据形成新相的方法不同，相分离法又分为单凝聚法、复凝聚法、溶剂—非溶剂法、改变温度法和液中干燥法。相分离工艺已成为药物微囊化的主要工艺之一，其优势为所用设备简单，高分子材料来源广泛，可将多种类型的药物微囊化。缺点是微囊粘连、聚集的问题，工艺过程中条件很难控制等。

（1）单凝聚法（simple coacervation method）

1）概念：单凝聚法是将难溶性药物分散在高分子材料的水溶液中，加入凝聚剂以降低高分子材料溶解度使之凝聚成囊的方法。

2）基本原理：① 以一种高分子化合物为囊材，将囊心物分散在囊材中，然后加入凝聚剂（可以是强亲水性电解质如硫酸钠、硫酸铵的水溶液或强亲水性非电解质如乙醇、丙酮等）；② 由于囊材分子水化膜中的水分子与凝聚剂结合，使体系中囊材的溶解度降低而凝聚形成凝聚囊；③ 但是这种凝聚是可逆的，一旦解除促进凝聚的条件（如加水稀释），就可发生解凝聚，使凝聚囊很快消失；④ 这种可逆性在制备过程中可以反复利用，直到获得形状满意的凝聚囊；⑤ 再根据囊材的某些理化性质，使凝聚囊胶凝并固化，使之长久地保持囊形，不凝结，不粘连，成为不可逆的微囊。

3）工艺流程：以明胶为囊材时，单凝聚法的工艺流程如图 5-29 所示。

4）成囊条件

A. 凝聚系统的组成：单凝聚法可以用三元相图来寻找成囊系统产生凝聚的组成范围。如明胶

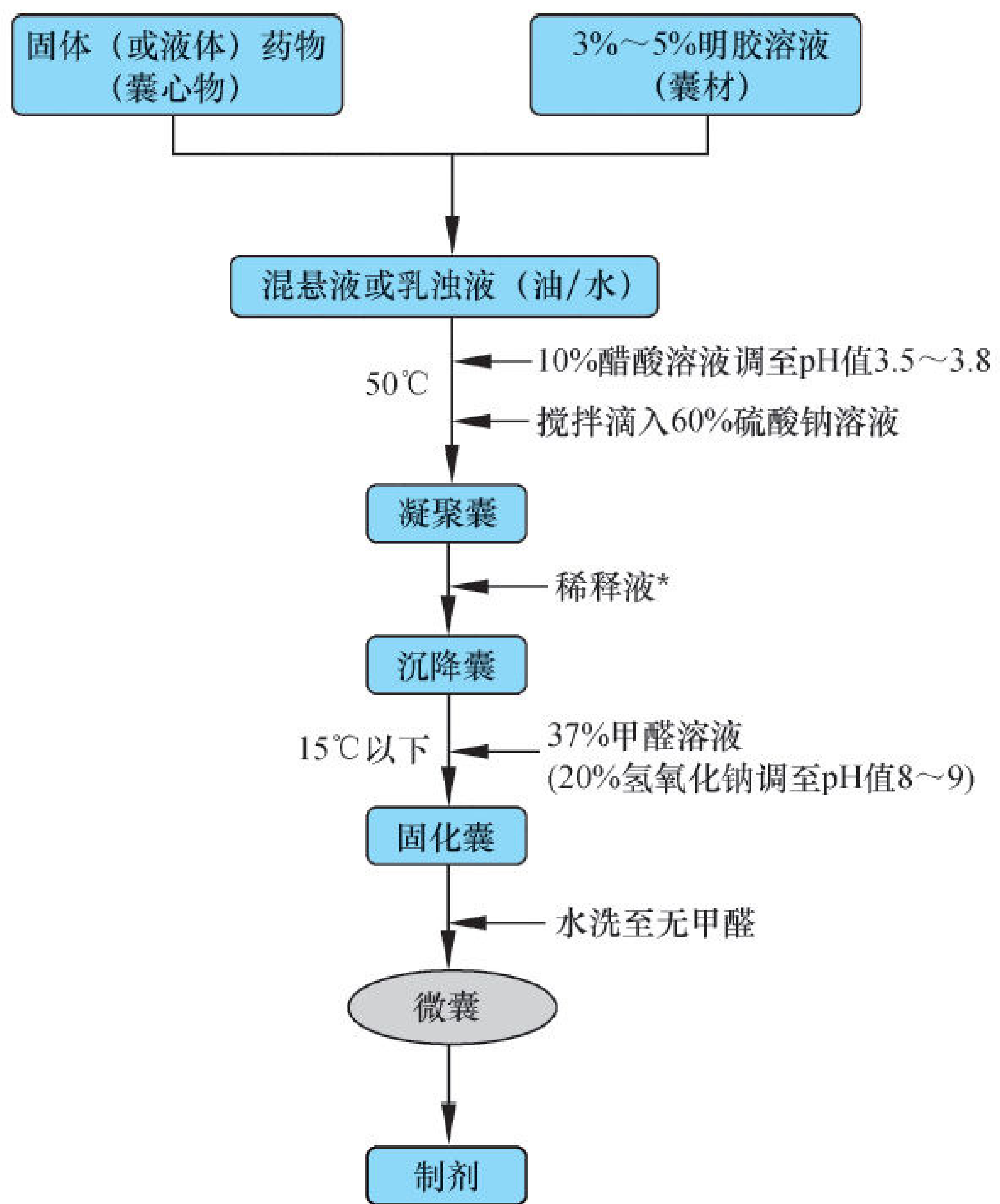


图 5-29 单凝聚法制备微囊的工艺流程

*稀释液，即硫酸钠溶液，浓度要比成囊体系中硫酸钠的浓度高 1.5%，配制时应计算凝聚成囊时全部溶液（简称成囊体系）中硫酸钠的浓度。稀释液浓度不可低于成囊体系，否则凝聚囊会重新溶解，而浓度过高，则会导致凝聚囊粘连成团

单凝聚法成囊时，水、明胶以及硫酸钠三者凝聚的三元相图，如图 5-30 所示。

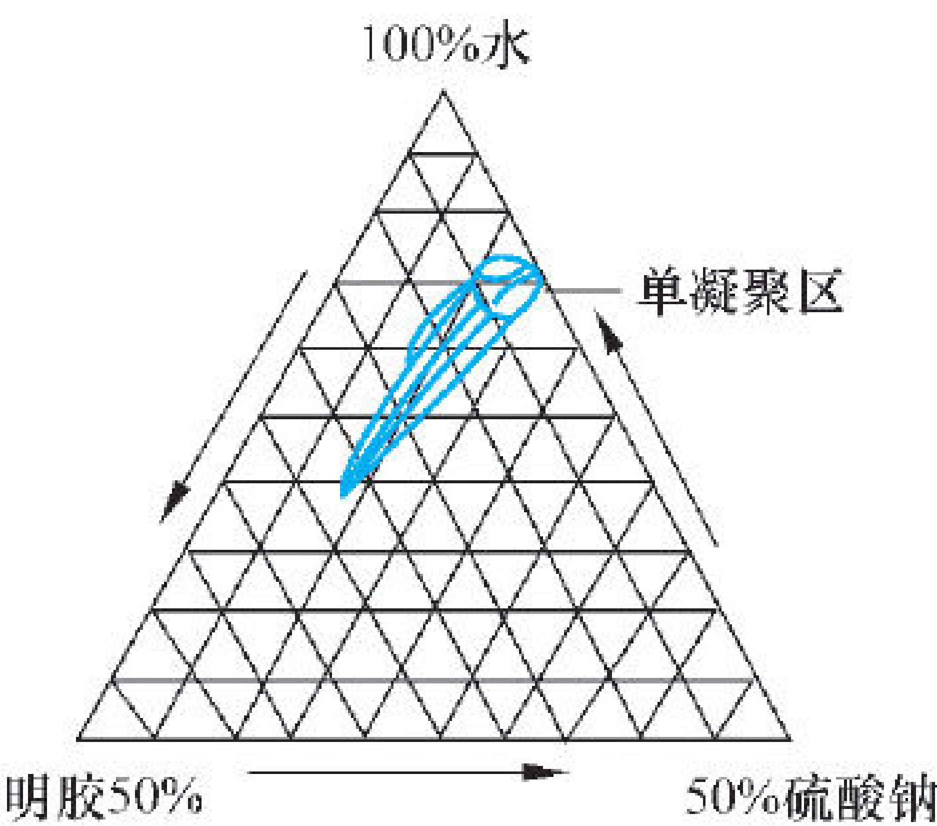


图 5-30 明胶-水-硫酸钠单凝聚三元相图

B. 囊材的浓度与温度：囊材的浓度增加，促进胶凝，反之，浓度降低到一定程度就不能胶凝。温度升高，增加分子热运动的强度，不利于胶凝；降低温度有利于胶凝。浓度与温度的相互关系是：浓度越大，可胶凝的温度上限越高。例如 5%明胶溶液，在 18℃能够胶凝，而 15%的明胶溶液在 23℃时即可胶凝。在一定的胶凝温度和胶凝浓度下，胶凝必须经过一段时间才能完成。一般用明胶为囊材制备微囊的过程应在 37℃以上凝聚成凝聚囊，然后在较低温度下使黏度增大而胶凝。明胶单凝聚成囊的温度在 40℃、45℃、50℃、55℃、60℃时其产率、粒径大小和分布均不相同。如 50℃时产率为 68%，其中 65%以上的微囊粒径为 5.5μm，而 40℃和 45℃时的产率分别为 74%和 95%，但粒径为 5.5μm 的微囊分别只有 37.4%和 33%，而 55℃和 60℃时产率分别为 72%和 58%，且多数微囊的粒径小于 2μm。在电解质中阴离子促进胶凝的作用较强，常用的阴离子中，SO_4^{2-} 促进胶凝的作用最强，Cl^- 次之。

C. 药物及凝聚相的性质：加入凝聚剂后使高分子囊材形成凝聚相后，其对囊心物应该有适当的附着力，否则药物的微囊化将难以实现。平衡时界面上界面张力 σ 之间的关系应该符合：

$$\sigma_{CL}=\sigma_{CN}+\sigma_{LN}\cos\theta \tag{5-29}$$

式（5-29）中，C 为囊心物；L 为溶液；N 为凝聚相；θ 为接触角。

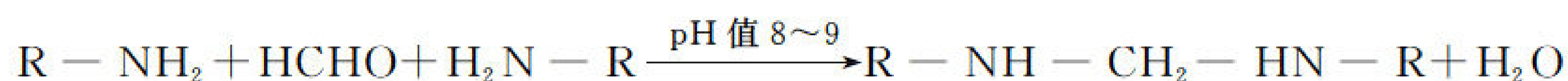
要凝聚相完全铺展在囊心物上的条件应该满足：$\theta=0°$或 $\sigma_{CL}\geqslant\sigma_{CN}+\sigma_{LN}$。事实上，如果囊心物和凝聚相有适当的亲和力，即使 $90°>\theta>0°$，凝聚相也会润湿、铺展在囊心物上。当囊心物表面粗糙并升高温度时，由于界面能大而凝聚相黏度降低，被凝聚相润湿的囊心物面上 θ 角会进一步降低，可促进凝聚囊形成。

在药物微囊化时，药物如果过分亲水则易被水包裹，只存在于水相中很难混悬于凝聚相中而成囊，比如淀粉、硅胶。如药物过分疏水，因凝聚相含大量的水，既不能混悬于水中又不能混悬于凝聚相中，也很难成囊，比如双炔失碳酯，加入 Span20 可以增大药物的亲水性，就可以成囊。

D. 凝聚相的流动性：凝聚相应有一定的流动性，且与水相之间的界面张力应较小，这样形成的囊形近似球形。如 CAP 单凝聚时，用硫酸钠作凝聚剂，成囊后凝聚相与水相的界面张力较大，囊形不好，需升高温度且加入水以降低界面张力，才能改善囊形。

E. 与水相间的界面张力：如 A 型明胶单凝聚成囊，需加入少许醋酸保持溶液的 pH 值在 3.2～3.8 之间，使明胶分子中有更多的—NH_3^+，可吸附较多的水分子，降低凝聚相与水相间的界面张力，凝聚相的流动性好，以利于形成更小的球形囊。

F. 交联固化：凝聚囊的固化条件取决于囊材的理化性质。例如用 CAP 为囊材时，可利用 CAP 在强酸性介质中不溶解的特性，当形成满意的凝聚囊后，立即倾入强酸性介质中进行固化。以明胶为囊材时，可加入甲醛进行胺缩醛反应，使明胶分子互相交联，其交联程度随甲醛的浓度、反应时间、介质 pH 等因素的影响。一般浓度大、时间长、介质 pH 值 8～9 时才能交联完全，其反应可表示如下：



$$R-NH_2+HCHO+H_2N-R\xrightarrow{\text{pH 值 }8\sim9}R-NH-CH_2-HN-R+H_2O$$

若囊心物不宜用碱性介质时，可用 25%戊二醛、丙酮醛或戊二醇等在中性介质中也可使明胶交联完全。

5）影响成囊的因素

A. 凝聚剂的种类和 pH：用电解质作凝聚剂时，阴离子对胶凝起主要作用，强弱次序为枸橼酸>酒石酸>硫酸>醋酸>氯化物>硝酸>溴化物>碘化物；阳离子也有胶凝作用，其电荷愈高的胶凝作用愈强。制备微囊时分别选用不同分子量的明胶和不同的凝聚剂，成囊时的 pH 条件会有所不同。

B. 药物的性质：药物与囊材要有亲和力，吸附囊材的量要达到一定程度才能包裹成囊。

C. 增塑剂的影响：为了使制得的微囊具有良好的可塑性、不粘连、分散性好，常需加入增塑剂，如甘油、丙二醇或山梨醇等。在单凝聚法制备明胶微囊时加入增塑剂，可减少微囊聚集、降低囊膜厚度，且加入增塑剂的量同释药半衰期 $t_{1/2}$ 之间呈负相关。

（2）复凝聚法（complex coacervation method）

1）概念：复凝聚法系利用两种带相反电荷的高分子材料作为复合囊材，在一定条件下交联且与药物凝聚成囊的方法。复凝聚法是经典的微囊化方法，它操作简便，容易掌握，适合于难溶性药物的微囊化。可作复合囊材的有明胶与阿拉伯胶、明胶与海藻酸盐、海藻酸盐与聚赖氨酸、海藻酸盐与壳聚糖、海藻酸盐与白蛋白、白蛋白与阿拉伯胶等。

2）基本原理：以明胶和阿拉伯胶为例，其复凝聚成囊的机制如下：明胶分子结构中的氨基酸在水溶液中可以解离形成—NH_3^+ 和—COO^-。pH 值低时，—NH_3^+ 的数目多于—COO^-，相反，

pH 值高时，—COO^- 数目多于—NH_3^+，在两种电荷相等时的 pH 值即为等电点。pH 值在等电点以上时明胶分子带负电荷，在等电点以下带正电荷，而在水溶液中阿拉伯胶分子仅解离形成—COO^-。将明胶溶液和阿拉伯胶溶液混合后，调节 pH 值至 4～4.5，明胶正电荷达到最高量，与负电荷的阿拉伯胶通过正负电荷相互吸引结合成为不溶性复合物，发生凝聚形成微囊。

3）工艺流程：以明胶和阿拉伯胶为囊材的复凝聚法工艺流程如图 5-31 所示。

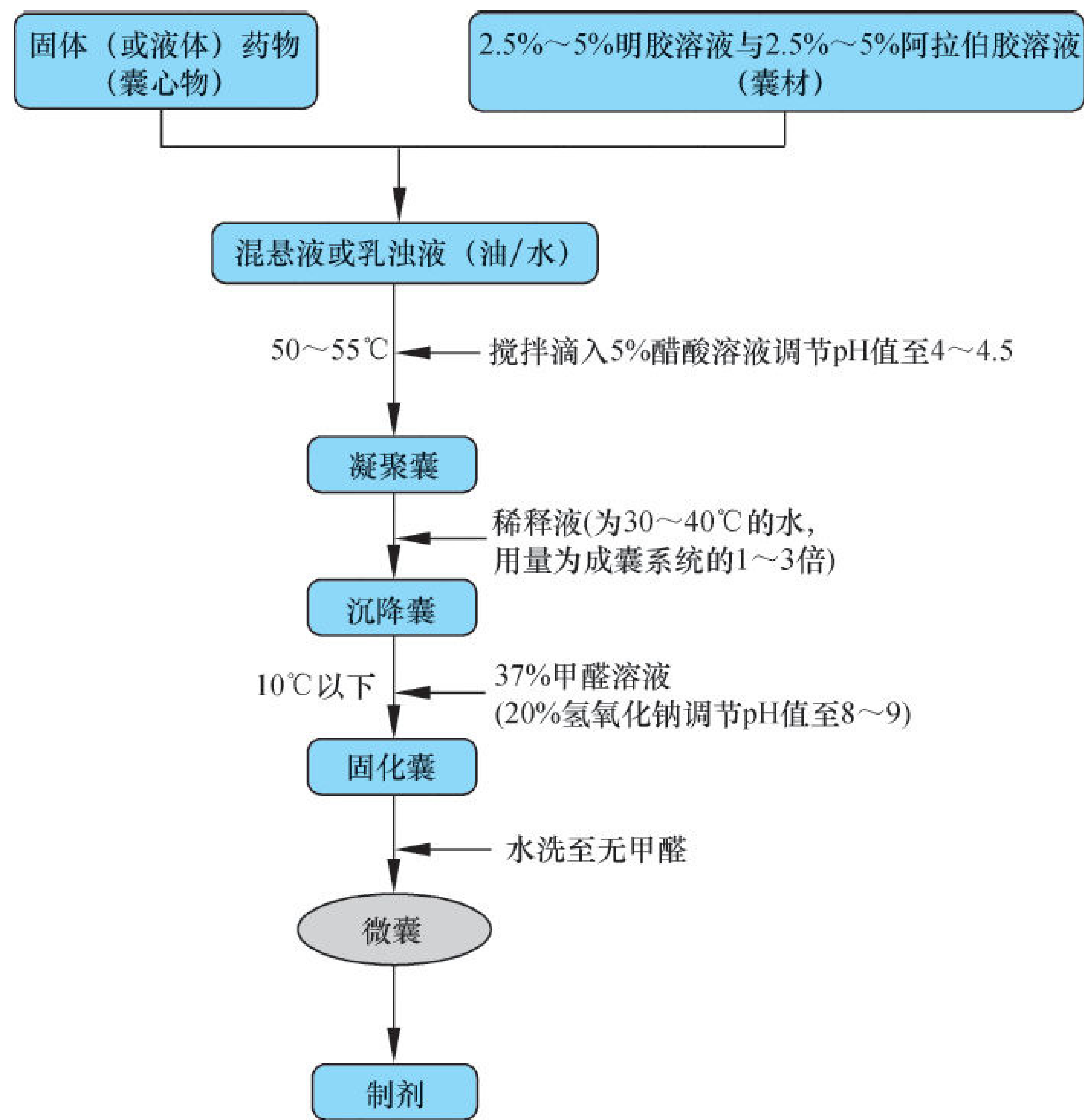


图 5-31 复凝聚法制备微囊的工艺流程

复凝聚法中的水、明胶、阿拉伯胶三者的组成与产生凝聚现象的关系，可由图 5-32 三元相图说明。阴影区 K 是低浓度明胶和阿拉伯胶溶液混溶产生凝聚的复凝聚区，即形成微囊的区域；曲线以下（P）为两溶液不能混溶的相分离区，故不能成囊；曲线以上（H）为两溶液能混溶但不能成囊的溶液区。例如 A 点溶液组成为 10％明胶、10％阿拉伯胶和 80％水，沿着 A→B 虚线加水稀释进入凝聚区才能发生凝聚。这一试验说明两溶液发生凝聚时，除 pH 为主要条件外，浓度也是重要的条件之一。

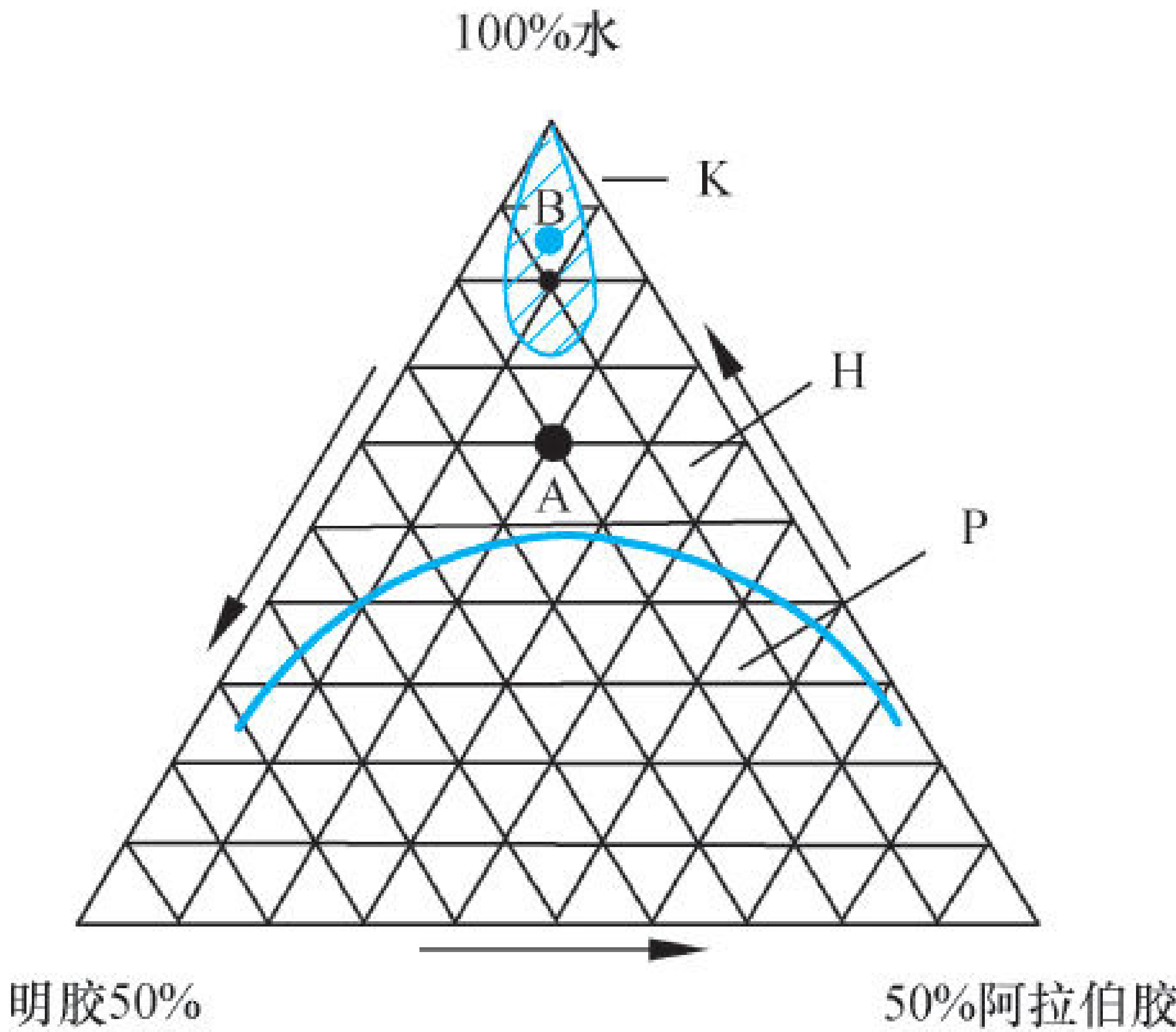


图 5-32 明胶-阿拉伯胶-水复凝聚三元相图

采用单、复凝聚法制备微囊时，药物表面应能被囊材凝聚相所润湿，从而使药物混悬或乳化于该凝聚相中，才能随凝聚相分散而成囊。因此，可根据药物性质适当加入润湿剂。此外，还应控制温度或加水稀释等保持凝聚物具有一定的流动性，这也是保证囊形良好的必要条件。

(3) 溶剂-非溶剂法(solvent-nonsolvent method):是将囊心物分散在囊材的有机溶液中(溶解囊材的有机溶剂称为"溶剂"),加入一种对囊材不溶的溶剂("非溶剂"),引起相分离而将囊心物包裹成囊。本法所用囊心物可以是固体或液体药物,但必须在溶剂与非溶剂中均不溶解,也不起化学反应。

本法使用的囊材种类很多,一些常用囊材的溶剂和非溶剂的组合见表 5-8。

表 5-8 囊材的溶剂与非溶剂

囊 材	溶 剂	非 溶 剂
乙基纤维素	四氯化碳(或苯)	石油醚
聚氯乙烯	四氢呋喃(或环己烷)	水(或乙二醇)
聚乙烯	二甲苯	正己烷
聚醋酸乙烯酯	氯仿	乙醇
苯乙烯马来酸共聚物	乙醇	醋酸乙酯
醋酸纤维素酞酸酯	丙酮/乙醇	氯仿

(4) 改变温度法(changing temperature method):本法无需加凝聚剂,而通过控制温度成囊。如用乙基纤维素作囊材时可先在高温熔解,后降温成囊;用白蛋白作囊材时,先制成 W/O 型乳状液,再升高温度将其固化。

(5) 液中干燥法(in-liquid drying method):亦称乳化溶剂挥发法,系指药物与材料的乳状液中除去挥发性溶剂以制备微囊。

液中干燥法中的干燥工艺包括两个基本过程:溶剂萃取过程(两液相之间)和溶剂蒸发过程(液相和气相之间)。按照操作可以分为连续干燥法、间歇干燥法及复乳法,前两种方法应用于 O/W 型、W/O 型和 O/O 型乳状液,而复乳法则用于 W/O/W 型和 O/W/O 型复乳。

1) 连续干燥法:基本工艺流程(图 5-33):



图 5-33 连续干燥法制备微囊的工艺流程

如果囊材的溶剂与水不混溶,则一般用水做连续相,加入亲水性的乳化剂,制成 O/W 型的乳状液;亦可用高沸点的非极性液体,如液状石蜡作连续相,制成 O/O 型乳状液;如果囊材的溶剂与水混溶,则一般可用液状石蜡做连续相,加入亲油性的乳化剂,制成 W/O 型的乳状液。根据连续相是水或油,又分为水中干燥法和油中干燥法。但 O/W 型的乳状液连续干燥后微囊表面常含有药物的微晶体。

2) 间歇干燥法:与连续干燥法不同之处在于非连续蒸发除去囊材的溶剂,而是控制干燥速率,使初步干燥的微囊迅速萃取形成硬膜后再继续干燥。如连续相为水时,首先蒸发除去部分囊材的溶剂,用水代替乳状液中的连续相以进一步去除囊材的溶剂,分离得到微囊。这种干燥法可以明显的减少微囊表面出现药物微晶体。

3) 复乳法:是将一种囊材水溶液的液滴分散于另一种囊材有机相溶液中,形成 W/O 型乳剂,此乳剂再与水相第二次乳化制成 W/O/W 型复乳。乳滴中的有机溶剂经常压(或减压)加热透析除去后,即可收集到自由流动的干燥粉末状微囊。这种微囊属三层微囊,用以控制药物的释放速度。例如治疗急性粒细胞型白血病的丙脒腙,在用聚甲基丙烯酸甲酯与明胶为囊材时制成的 W/O/W 型三层微囊。因为药物可溶解或分散在水相或有机相中,故适用于水溶性或水不溶性固体或

液体药物。复乳法能克服连续干燥法和间歇干燥法所具有的缺点：在微囊表面形成微晶体、药物进入连续相、微囊的微粒流动性欠佳等。

2. 物理机械法　是将固态或液态药物在气相中进行微囊化，需要一定设备条件。

（1）喷雾干燥法（spray drying method）

1）操作：喷雾干燥法系将囊心物分散在囊材溶液中，再将此液喷入惰性热气流中，使溶解囊材的溶剂（水或不易燃的有机溶剂）迅速蒸发，囊材收缩成膜将囊心物包裹成囊，所得微囊粒径为 5～600μm，近似球形。成品质地疏松，为自由流动的干燥粉末。

2）适用性：可用于固态或液态药物的微囊化，特别适用于对热敏感的药物。

3）影响制备工艺的因素：包括混合液的黏度、均匀性、药物及囊材的浓度、喷雾的速率、喷雾方法及干燥速率等。干燥速率由混合液浓度与进、出口温度决定。制备微囊时药物比例不能太大以保证被囊膜包裹，如药物为液态，通常载药量不超过 30%。微囊带电易引起粘连，囊材溶液中可加入聚乙二醇、二氧化硅、滑石粉及硬脂酸镁等作为抗黏剂，或在处方中使用水或水溶液，或采用无间歇连续喷雾工艺，均可减少微囊带电而避免粘连。

（2）喷雾冻结法（spray congealing method）：系将囊心物分散于熔融的囊材中，喷雾于冷气流中凝聚成囊的方法。常用的囊材有蜡类、脂肪酸和脂肪醇等，它们在室温均为固体，而在较高温度能熔融。

（3）流化床包衣法（fluidized bed coating method）：系利用垂直强热气流使囊心物悬浮在包衣室中，将囊材溶液通过喷嘴喷射于囊心物表面并迅速挥干，囊材在囊心物上沉积成膜而成囊。本法设备装置基本上与片剂悬浮包衣装置相同。所得微囊粒径一般在 35～5000μm 范围，囊材可以是多聚糖、明胶、树脂、蜡、纤维素衍生物及合成聚合物。在悬浮成囊过程中，药物虽已微粉化，但在喷雾包囊时仍可能黏结，因此可加入第三种成分如滑石粉或硬脂酸镁，先与微粉化药物黏结成一个单位，然后再通过流化床包衣法成囊，可减少喷雾过程中粘连。

（4）多孔离心法（multiorifice-centrifugal method）：指利用离心力使药物高速穿过囊材的液态膜，再进入固化浴固化制备微囊的方法。它利用圆筒的高速旋转产生离心力，另使囊材溶液形成液态膜，囊心物（液态或固态）高速穿过液态膜形成微囊，再经过不同方法加以固化（用非溶剂、冻凝或挥去溶剂等），即得微囊。

（5）超临界流体法（supercritical fluids method）：即是处于液态和气态之间的一种状态。利用的介质通常是二氧化碳，它不仅无毒、价廉、不燃烧、液态时溶解能力强，更因其临界温度（T_c＝31.3℃）低（可处理对热敏感的药物），临界压力（P_c＝7.38MPa）较低（可降低设备成本、增加安全性）。在接近临界状态时，温度、压力的微小变化，就可以改变其密度，从而改变其溶解能力，可用于多成分药物中某特定成分的分离、聚合物与单体的分离或残余有机溶剂的去除。该法不仅简便（一步完成），而且溶剂等能够循环利用，具有明显的经济效益和环保价值。

上述几种物理机械法均用于水溶性或脂溶性、固态或液态药物的微囊化，其中以喷雾干燥法应用较为普遍。

3. 化学法　化学法指利用溶液中的单体或高分子通过聚合反应或缩合反应生成囊膜而制成微囊的方法。本法的特点是不加凝聚剂，先制成 W/O 型乳状液，再利用化学反应交联固化。

（1）界面缩聚法（interface polycondensation method）：又称界面聚合法，系在分散相（水相）与连续相（有机相）的界面上发生单体的缩聚反应。例如以 1，6-己二胺的水溶液为分散相，以对苯二甲酰氯的环己烷-氯仿溶液为连续相，将上述两相混合搅拌后在界面上发生缩聚反应，生成聚酰胺。由于缩聚反应的速度超过 1，6-己二胺向有机相的扩散速度，所以反应生成的聚酰胺几乎完

全沉积于液滴界面，包裹囊心物形成球状膜壳型微囊。

（2）辐射化学法（chemical radiation method）：系将聚合物（PVA 或明胶）在乳化状态下利用^{60}Co产生 γ 射线的能量照射，使其交联固化，经处理得到聚合物的球状实体空白微囊，然后将微囊浸泡于药物的水溶液中，使其吸收药物，干燥后即得含药微囊。此法特点是工艺简单，成形容易，微囊大小在 50μm 以下。由于囊材是水溶性的，交联后能被水溶胀，因此凡是水溶性的固体药物均可采用，但由于辐射条件所限，目前应用不多。

（四）微囊的质量评价

微囊系一种新的释药系统，需制备成不同剂型使用，对微囊本身的质量控制可直接影响制剂的质量，所以微囊的质量评定不仅要求其相应制剂符合药典规定，还需从以下 3 个方面予以评价。

1. 微囊的囊形与大小 微囊的形状一般为圆球形或卵圆形的封闭囊状物，有时也可以是不规则形。其大小要均匀，分散性好。微囊的粒径根据其制剂不同有不同的要求，注射剂微囊大小应符合药典中混悬型注射剂的规定；用于静脉注射起靶向作用时，应符合静脉注射剂的规定等。

微囊大小用自动粒径测定仪、显微镜法或库尔特计数器等方法测定，每个样品测定的微囊数应不少于 500 个。

2. 微囊中药物的含量测定 微囊中药物含量即载药量，一般采用溶剂提取法测定。溶剂的使用原则是使药物最大限度地溶出而不溶解囊材，同时溶剂本身也不干扰测定。对于粉末状微囊，可以直接测定载药量；对于混悬于液态介质中的微囊，可用离心或滤过等方法分离微囊后，再计算载药量与包封率。

载药量可由下列公式求得

$$载药量=(微囊内的药量/微囊的总重量)\times 100\% \qquad (5\text{-}30)$$

包封率可由下列公式求得

$$包封率=[微囊内的药量/(微囊内药量+介质中药量)]\times 100\% \qquad (5\text{-}31)$$

3. 微囊中药物的释放速率测定 为了掌握微囊、微球中药物的释放规律、释放时间，必须进行释药速率的测定。可采用《中国药典》(2010 年版) 溶出度测定法中的第二法（浆法）进行测定，或将试样置薄膜透析管内，按第一法（转篮法）进行测定，也可采用流池法测定。

（五）处方举例

例 5-5：布洛芬-壳聚糖-阿拉伯胶微囊

【制法】 ① 称取壳聚糖 0.75g，用 1%的醋酸溶液 25ml 溶解，再加氯化钙 0.37g 搅拌溶解，得壳聚糖氯化钙溶液备用；② 另称取阿拉伯胶 0.75g，用 25ml 蒸馏水溶解，得 3%阿拉伯胶溶液，再加布洛芬 0.10g 搅匀得混悬液；③ 将阿拉伯胶布洛芬混悬液缓慢加到壳聚糖氯化钙溶液中，置 45℃的恒温水浴中不断搅拌（$200r\cdot min^{-1}$），同时调节 pH 值至 4.5；④ 15min后移开水浴，加蒸馏水（与水浴同温）100ml 不断搅拌，自然冷却 5min；⑤ 加戊二醛 0.6ml 固化 10min，再用 40%氢氧化钠调 pH 值至 8～9，继续搅拌 20min，得微囊溶液；⑥ 将其在 $2400r\cdot min^{-1}$ 大容量离心机中离心 15min，弃去上清液，用水洗后再离心，将离心得到的沉淀物于 45℃烘箱中干燥即得微囊粉末。

【注解】 体外溶出试验表明，布洛芬片剂经过 24.5min 时累积溶出量就达到 50%（T_{50}）；33.5min 后累积溶出量已达到 63.2%（T_d）。而壳聚糖—布洛芬微囊累积溶出量达到 50%时，时间可推迟到 180min，累积溶出量为 63.2%时，时间为 275.0min。因此，壳聚糖-布洛芬微囊的缓释作用比布洛芬片剂明显好。

例 5-6：阿莫西林微囊

【制法】 ① 水中干燥法制备：将乙基纤维素溶于适量二氯甲烷中，加入阿莫西林粉末（160

目)，在30℃水浴中200r·min^{-1}搅拌20min，所得混悬液加到预先冷却至30℃的蒸馏水（含0.5%表面活性剂）中，250r·min^{-1}搅拌，使温度由30℃逐渐升至40℃，搅拌4h，减压过滤，微囊用蒸馏水洗涤3次，干燥即得。② 油中干燥法制备：将乙基纤维素溶于适量丙酮中，加入阿莫西林粉末（160目），在10℃水浴中300r·min^{-1}搅拌20min，所得混悬液加到冷却至10℃并含有表面活性剂的液状石蜡中，在搅拌下将温度由10℃逐渐升至35℃，保温6h，升温至57℃搅拌1h，减压过滤，微囊用正已烷洗涤3次，减压干燥即得。

【注解】 ① 上述方法制备阿莫西林微囊，方法的重现性较好，收率较高，所制微囊的粒径分布在150～850μm之间，收率可达85%以上；② 释放度测定结果表明，与阿莫西林粉末相比，阿莫西林—乙基纤维素微囊有明显的缓释作用，由于水中干燥法制得微囊的粒径较小，表面积较大，所以释放相对较快。

（张　磊）

第4节　散　剂

一、概述

1. 散剂的概念　散剂（powders）指药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状固体制剂，可内服也可外用。《中国药典》(2010年版）一部规定，散剂系指饮片或药材提取物经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂。散剂作为一种古老的传统药物剂型，在《黄帝内经》、《神农本草经》等医药典籍中均有记载。由于散剂具有其独特的特点，目前它仍然广泛应用于临床，在《中国药典》(2010年版）一部中就收载了散剂57种。

2. 散剂的特点

（1）散剂的优点：① 药物的粒径小、比表面积大，易于分散、起效快；② 外用覆盖面积大，可同时起到保护和收敛等作用；③ 易于分剂量，便于婴幼儿服用；④ 制备工艺简单；⑤ 储存、运输、携带比较方便。

（2）散剂的缺点：由于散剂中药物粉碎后分散度比较大，因而易造成吸湿性、臭味、刺激性和化学活性等方面的不良影响。

3. 散剂的分类

（1）按应用方法和用途分类：根据应用方法和用途的不同，散剂可分为口服散剂和局部用散剂。口服散剂一般溶于或分散于水或其他液体中服用，也可直接用水送服。局部用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用，如撒布剂（撒粉)、眼用散、吹入散等。

（2）按药物组成分类：根据药物组成不同，散剂可分为单散剂与复方散剂。前者系由一种药物组成，如小儿敷脐止泻散等；后者系由两种以上药物组成，如冰硼散、九分散等。

（3）按剂量分类：根据是否分剂量，散剂可分为分剂量散剂与不分剂量散剂。前者系将散剂分成单独剂量由患者按包服用；后者系以总剂量形式发出，由患者按医嘱自己分取剂量。

（4）按成分不同性质分类：可将散剂分为毒剧药散剂、浸膏散剂、含共熔组分散剂等。

4. 散剂的质量要求　根据散剂的用途不同其粒径要求有所不同，一般的散剂能通过6号筛（100目，150μm）的细粉含量不少于95%；难溶性药物、收敛剂、吸附剂、儿科或外用散剂能通过7号筛（120目，125μm）的细粉含量不少于95%；眼用散剂应全部通过9号筛（200目，

75μm）等。

二、散剂的制备

（一）散剂制备的工艺流程

如图 5-34 所示，在固体剂型中，通常将药物与辅料总称为物料。物料前处理指将物料处理到符合粉碎要求的程度，如果是西药，应将原、辅料充分干燥，以满足粉碎要求；如果是中药，则应根据处方中的各个药材的性状进行适当的处理，使之干燥成净药材以供粉碎。

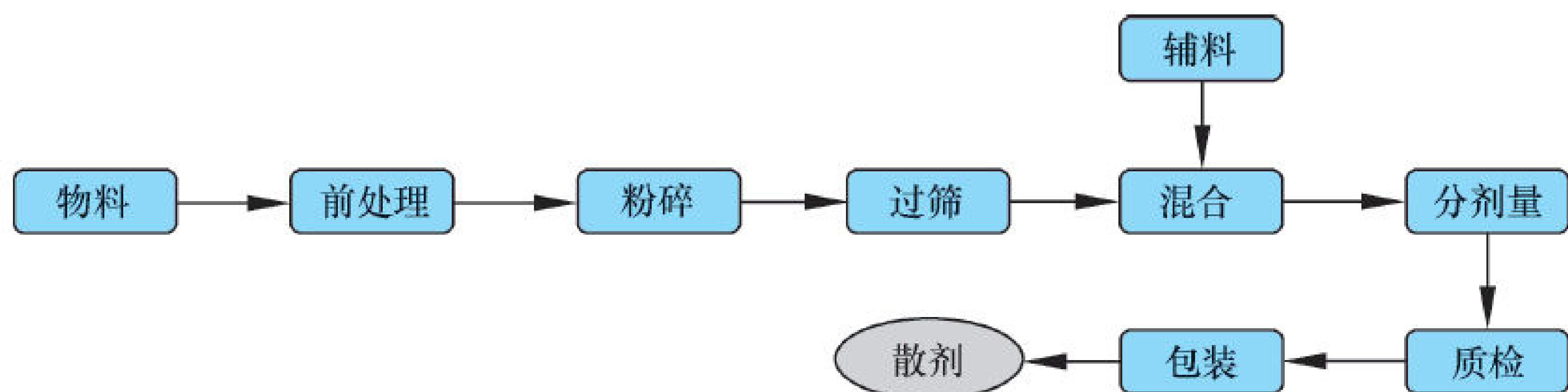


图 5-34　制备散剂的工艺流程

散剂的制备理论及技术同时也是其他固体剂型制备的基础，其制备过程中的单元操作，如粉碎、过筛、混合等也适合其他固体剂型的制备。

（二）粉碎

1. 粉碎的概念　粉碎是将大块物料借助机械力破碎成适宜大小的颗粒或细粉的操作，其主要目的是减小粒径，增加比表面积。

2. 粉碎的意义　对于制剂而言，粉碎操作具有以下意义：① 增加药物的比表面积，促进难溶性药物的溶解，提高生物利用度；② 有利于均匀混合、制粒、压缩等其他制剂单元操作；③ 提高固体药物在液体、半固体、气体中的分散度；④ 有助于从天然药物中提取有效成分等。但是，粉碎过程也可能带来一些不良作用，如晶型转变、热分解、黏附与团聚性的增大、堆密度的减小、在粉末表面吸附的空气对润湿性的影响等。

3. 粉碎的原理　粉碎过程是利用外加机械力部分地破坏物质分子间的内聚力而使物料粒径减小的过程，是机械能转变为表面能的过程。具体过程为：被粉碎的物料在外力作用下先发生弹性形变，进一步增加外力，物料发生塑性形变，当外力超过物料本身的分子间内聚力时物料产生裂隙和裂缝，进而破碎或开裂，最终物料被粉碎成小的粒子。

在粉碎过程中，作用于物料的外力：冲击力、压缩力、剪切力、弯曲力、研磨力等。根据物料的性质、粉碎程度不同，所需施加的外力也有所不同。例如，脆性物质采用冲击、压碎和研磨力比较有效，而纤维状物料用剪切力更有效；粗碎以冲击力和压缩力为主，而细碎以剪切力、研磨力为主。实际上，大多数粉碎过程是上述的几种力综合作用的结果。

4. 粉碎的方式　根据物料的性质、产品粒度的要求，结合实际的粉碎设备，可采用不同的粉碎方式，其选用原则是以能达到粉碎效果和便于取用为目的。

（1）闭塞粉碎与自由粉碎

1）闭塞粉碎：指在粉碎过程中，已达到粉碎粒度要求的粒子不能排出而和粗粒继续一起粉碎的操作称为闭塞粉碎。闭塞粉碎操作简单，但由于已达到粉碎粒度要求的粒子不能及时排出而成了继续粉碎的缓冲物，能量消耗较大，因而仅适用于小规模的间歇操作。

2）自由粉碎：指在粉碎过程中，将已达到粉碎粒度要求的粒子及时排出而不影响粗粒继续粉

碎的操作。自由粉碎相对于闭塞粉碎而言，效率高，适用于较大规模的连续操作。

（2）开路粉碎和循环粉碎

1）开路粉碎：指连续把物料供给粉碎机的同时，不断从粉碎机中把粉碎产品取出的操作。开路粉碎时，物料只经过一次粉碎，因而操作简单，但动力消耗大，粒度分布宽，只适合于粗碎或粒度要求不高的粉碎。

2）循环粉碎：指经粉碎机粉碎的物料通过筛分设备将粗颗粒重新送回粉碎机反复粉碎的操作。循环粉碎动力消耗相对低，粒度分布窄，适合于粒度要求比较高的粉碎。

（3）干法粉碎和湿法粉碎

1）干法粉碎：是将药物预先经过适当干燥，使药物中的含水量降低至5%以下，然后再进行粉碎的方法，在药品生产中大多用干法粉碎。

2）湿法粉碎：指在物料中加入适量的水或其他液体进行磨碎的方法。湿法粉碎时，液体对物料有一定穿透力和劈裂作用，能降低细物料的黏附性，使黏附的物料疏松、分裂，从而有利于粉碎。此外，湿法粉碎可避免粉碎时粉尘飞扬，减轻某些有毒物料或刺激性物料对人体的危害。通常液体的选择以药物遇湿不膨胀、两者不起反应、不妨碍药效为原则。

（4）单独粉碎和混合粉碎

1）单独粉碎：是将处方中性质特殊或按处方要求需要分开粉碎的药物，独立进行粉碎的操作。单独粉碎一般适用于贵重药物，毒剧药物，刺激性药物，氧化性、还原性较强的药物，及需进行特殊处理的药物等。

2）混合粉碎：指两种以上的物料同时粉碎的操作。混合粉碎可避免一些黏性物料或热塑性物料在单独粉碎时黏壁以及物料间黏附等现象，又可使粉碎与混合操作同时进行。但需要注意的是，混合粉碎时物料的硬度、密度等相对接近，才能达到产品粒度一致性。

（5）低温粉碎：指将物料或粉碎机进行冷冻的粉碎操作。低温时，物料的脆性增加，韧性和延伸性降低，因而低温粉碎效率高，能耗小。低温粉碎一般适用于常温下粉碎困难的物料，如软化点、熔点低及热可塑性的物料，热不稳定的物料，含水、含油较少的物料等。

5. 粉碎的设备

（1）研钵：一般用瓷、玻璃、玛瑙、铁或铜制成，但以瓷研钵和玻璃研钵最为常用，主要用于小剂量药物的粉碎和试验室小剂量制备。

（2）冲击式粉碎机：又称为“万能粉碎机”。

1）适用性：对物料的作用力以冲击力为主，适用于脆性、韧性物料以及中碎、细碎、超细碎等。

2）类型：根据其结构的不同可分为锤击式和冲击式等。

3）锤击式粉碎机粉碎过程：主要由加料斗、筛板、旋转轴、钢锤、衬板等组成，如图5-35所示。物料从加料斗进入到粉碎室，在高速旋转的锤头的冲击和剪切作用以及被抛向衬板的撞击等作用下而被粉碎，达到粉碎要求细颗粒通过筛板出料，粗颗粒继续被粉碎。粉碎粒度可由锤头的形状和大小、旋转轴的转速以及筛网的孔径来控制。

4）冲击柱式粉碎机粉碎过程：也称为转盘式粉碎机，主要由加料斗、转盘、固定盘、固定盖、冲击柱和环状筛等构成，如图5-36所示。物料由加料斗经抖动装置和入料口均匀地进入机内粉碎室。由于离心力的作用，物料被甩向高速旋转的转盘的冲击柱和固定盖的冲击柱之间，通过柱的撞击、剪切和研磨作用而被粉碎。达到粉碎要求细颗粒通过底部的环形筛板，经出粉口落入粉末收集袋中，粗颗粒则留下继续粉碎。

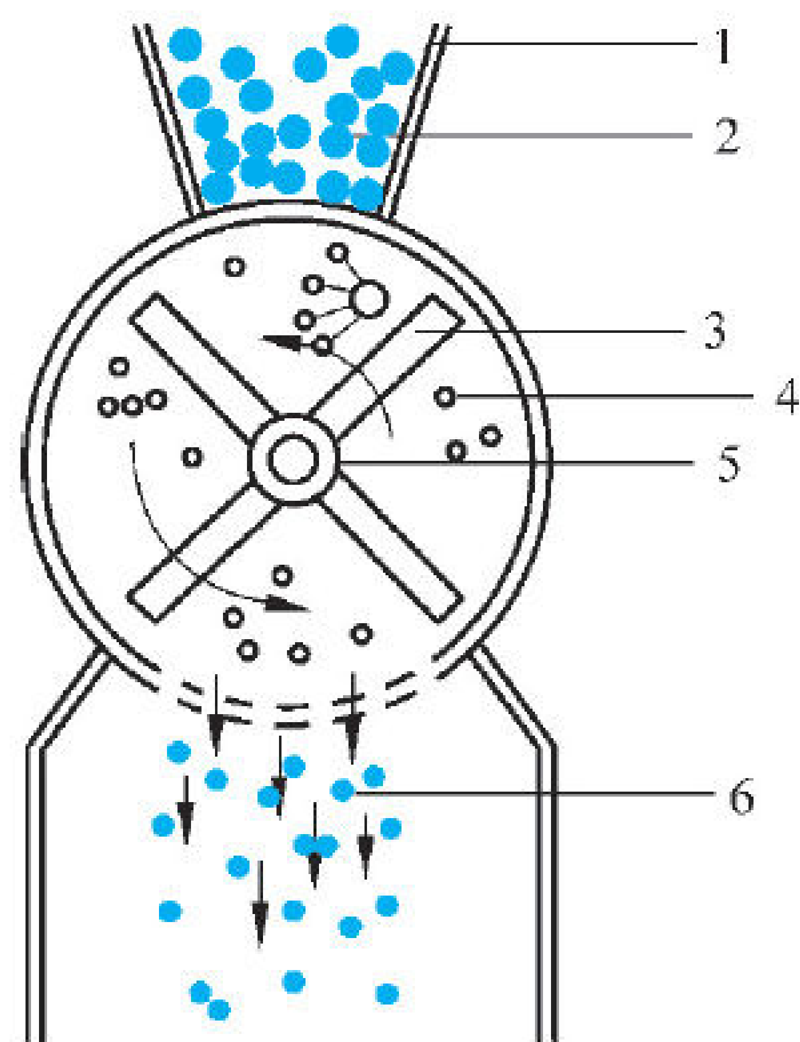


图 5-35 锤击式粉碎机

1. 料斗；2. 物料；3. 锤头；
4. 未过筛颗粒；5. 旋转轴；6. 过筛粒子

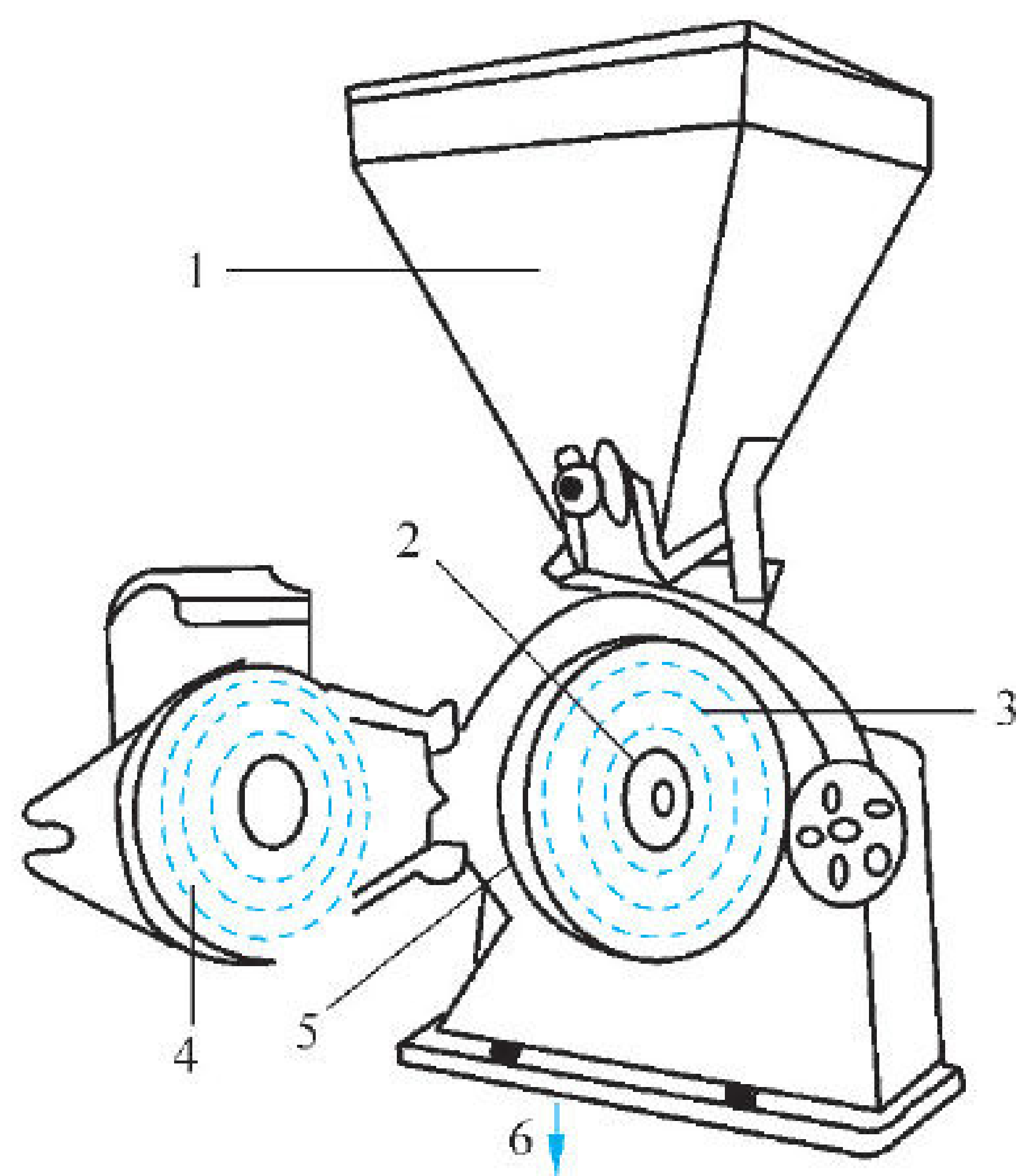


图 5-36 冲击式粉碎机

1. 料斗；2. 转盘；3. 冲击柱；
4. 固定盘；5. 筛圈；6. 出料

（3）球磨机：是由水平放置的圆筒（或叫球磨罐）和内装一定数量和大小的钢、瓷或玛瑙圆球所组成的，如图 5-37（a）所示。

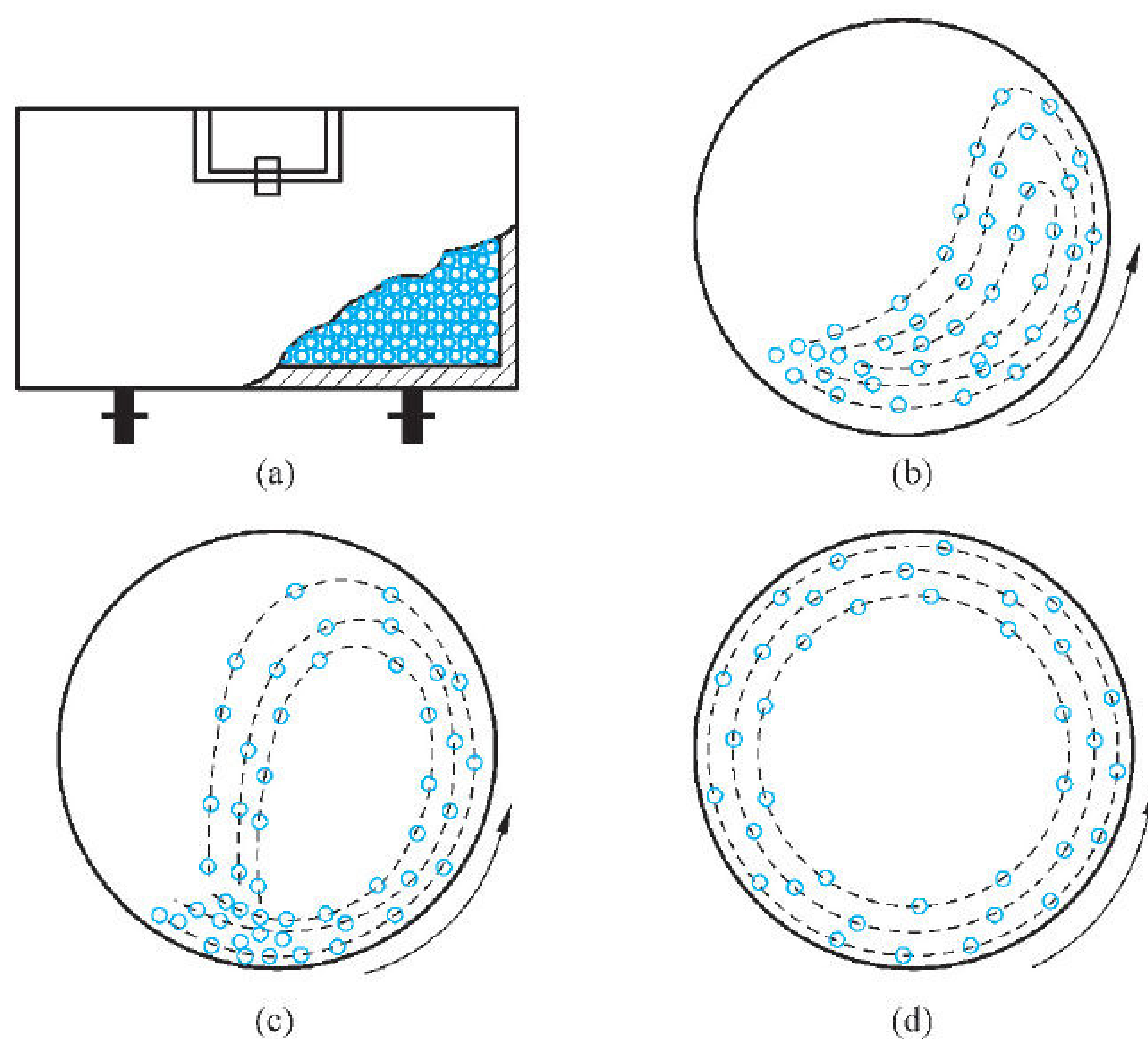


图 5-37 球磨机与球的运动状况

（a）球磨机的结构；（b）较慢转速；（c）适宜转速；（d）较快转速

1）粉碎过程：使用时，将物料装入圆筒中并密盖，开动电机，使圆筒转动并带动内装球体上升，球上升到一定高度后由于重力作用下落，靠球的上下运动使物料受到冲击力和研磨力而被粉碎。

2）粉碎原理：粉碎效果与圆筒的转速、球的大小与重量、球与物料的装量等有关。圆筒转速

过小时，如图 5-37（b)，球随圆筒上升至一定高度后往下滑落，这时物料的粉碎主要靠研磨作用，效果较差。当把圆筒转速提高到一定程度时，如图 5-37（c)，除一小部分球下落外，大部分球随圆筒上升至一定高度，并在重力与惯性力作用沿抛物线下落，此时物料的粉碎主要靠冲击和研磨的联合作用，粉碎效果最好。当转速过大时，如图 5-37（d)，球与物料靠离心力作用随圆筒一起旋转，物料与球体失去相对运动，无粉碎作用。当球恰好能随圆筒旋转而不能落下时的转速称为临界转速。一般正常操作的转速为临界转速的 0.5～0.8 倍。一般来说，球体的直径越小、密度越大，粉碎效果越好，产品的粒径越小。一般球和物料的总装量为圆筒总容积的 50%～60%左右。

3）适用性：球磨机结构简单，密闭操作，粉尘少，常用于毒剧药、贵重药品和吸湿性、刺激性药物的粉碎，还可用于无菌粉碎，但是粉碎效率较低，粉碎时间较长。

（4）流能磨：又称为气流粉碎机。

1）粉碎原理：不同于其他粉碎机，是利用流速近于或高于音速的气流将粒子加速，使粒子间以及粒子与器壁间发生碰撞、冲击、研磨而被粉碎。流能磨有跑道式、圆盘式和对喷式等类型，图 5-38 为跑道式流能磨示意图。

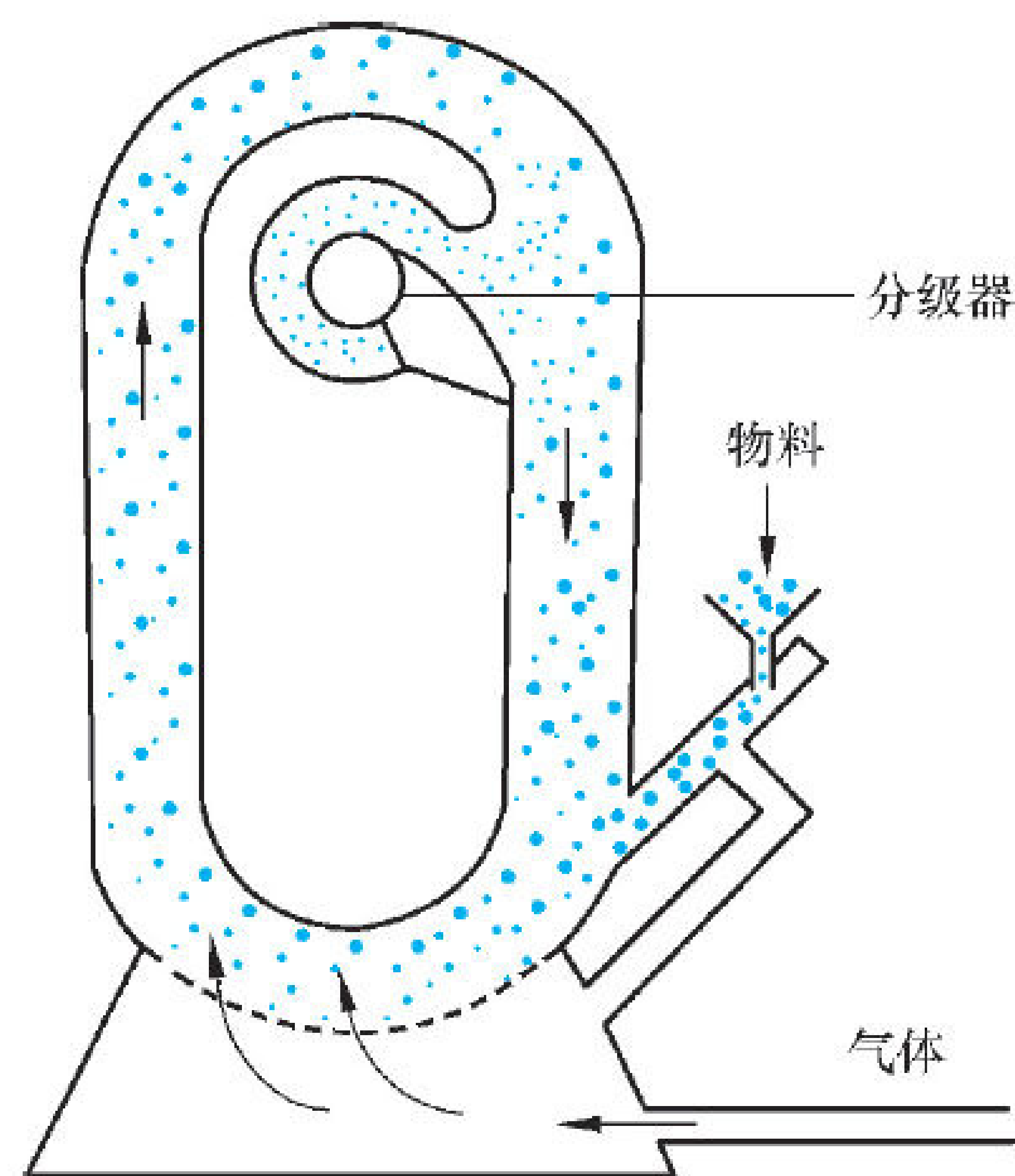


图 5-38　流能磨

2）粉碎过程：物料被压缩空气（或惰性气体）引射进入粉碎室，压缩空气通过喷嘴沿切线进入粉碎室时产生超音速气流，物料被气流带入粉碎室被气流分散、加速，并在粒子与粒子间、粒子与器壁间发生强烈撞击、冲击、研磨而进行粉碎。细颗粒由压缩空气夹带从出料口进入旋风分离器或袋滤器进行分离，而较大颗粒由于离心力的作用沿器壁外侧重新进入粉碎室，重复粉碎过程。

3）适用性：气流粉碎机粉碎时由于高压空气从喷嘴喷出时产生焦耳-汤姆逊冷却效应，故适用于热敏性物料和低熔点物料粉碎；设备简单、易于对机器及压缩空气进行无菌处理，可适用于无菌粉末的粉碎；可进行粒度要求为 3～20μm 超微粉碎（又称为微粉机)；但和其他粉碎机相比，粉碎费用高。

（三）过筛

1. 过筛的概念　也称为筛分，指借助筛网孔径将不同粒度的物料进行分离的操作。

2. 过筛的目的　是为了获得粒径比较均匀的粒子群，这对制剂生产和药品质量都有重要的意义，如固体制剂生产中物料的流动性，固体制剂生产中混合和填充等单元操作，散剂、胶囊剂和片剂的质量。

3. 药筛的分类　过筛所用的药筛根据制作方法的不同分为冲眼筛和编织筛。冲眼筛，又称模压筛，是在金属板上冲出圆形的筛孔而成。冲眼筛筛孔坚固，不易变形，多用于高速旋转粉碎机的筛板及药丸等粗颗粒的筛分。编织筛是由具有一定机械强度的金属丝、尼龙丝、绢丝等编织而成。编织筛单位面积上的筛孔多、筛分效率高，可用于细粉的筛选，但编织筛丝线易于位移致使筛孔变形，筛分效率下降。

4. 药筛的孔径　孔径大小一般用筛号表示，《中国药典》(2010 年版）采用国家标准的 R40/3 系列对药筛规定了 9 个筛号，其规格见表 5-4。

5. 粉末的分等　为了便于区别固体粒子的大小，《中国药典》(2010 年版）规定把固体粉末分为 6 级，粉末分等见表 5-9。

表 5-9 《中国药典》(2010 年版)规定的粉末等级标准

粉末细度	规 定
最粗粉	指能全部通过一号筛，但混有能通过三号筛不超过 20%的粉末
粗粉	指能全部通过二号筛，但混有能通过四号筛不超过 40%的粉末
中粉	指能全部通过四号筛，但混有能通过五号筛不超过 60%的粉末
细粉	指能全部通过五号筛，并含能通过六号筛不少于 95%的粉末
最细粉	指能全部通过六号筛，并含能通过七号筛不少于 95%的粉末
极细粉	指能全部通过八号筛，并含能通过九号筛不少于 95%的粉末

6. 过筛的设备 医药工业中常用的筛分设备根据筛面的运动方式可分为摇动筛、振荡筛、旋动筛以及旋转筛等。

(1) 摇动筛：根据药典规定的筛序，按孔径大小从上到下排列，最上为筛盖，最下为接收器，如图 5-39 所示。把物料放入最上部的筛上，盖上盖，固定在摇动台进行摇动和振荡数分钟，即可完成对物料的分级。此种筛可用马达带动，水平旋转的同时定时地在上部锤子的敲打下进行上下振荡运动。处理量少时可用手摇动。常用于测定粒度分布或少量剧毒性、刺激性药物的筛分。

(2) 振荡筛：图 5-40 为机械振荡筛的外形图。在电机的上轴及下轴各装有不平衡重锤，上轴穿过筛网与其相连，筛框以弹簧支撑于底座上，上部重锤使筛网产生水平圆周运动，下部重锤使筛网发生垂直方向运动，故筛网的振荡方向有三维性，物料加在筛网中心部位，筛网上的粗颗粒由上部排出口排出，筛分的细颗粒由下部的排出口排出。振荡筛具有分离效率高、单位筛面处理能力大、维修费用低、占地面积小、重量轻等优点，故被广泛应用。

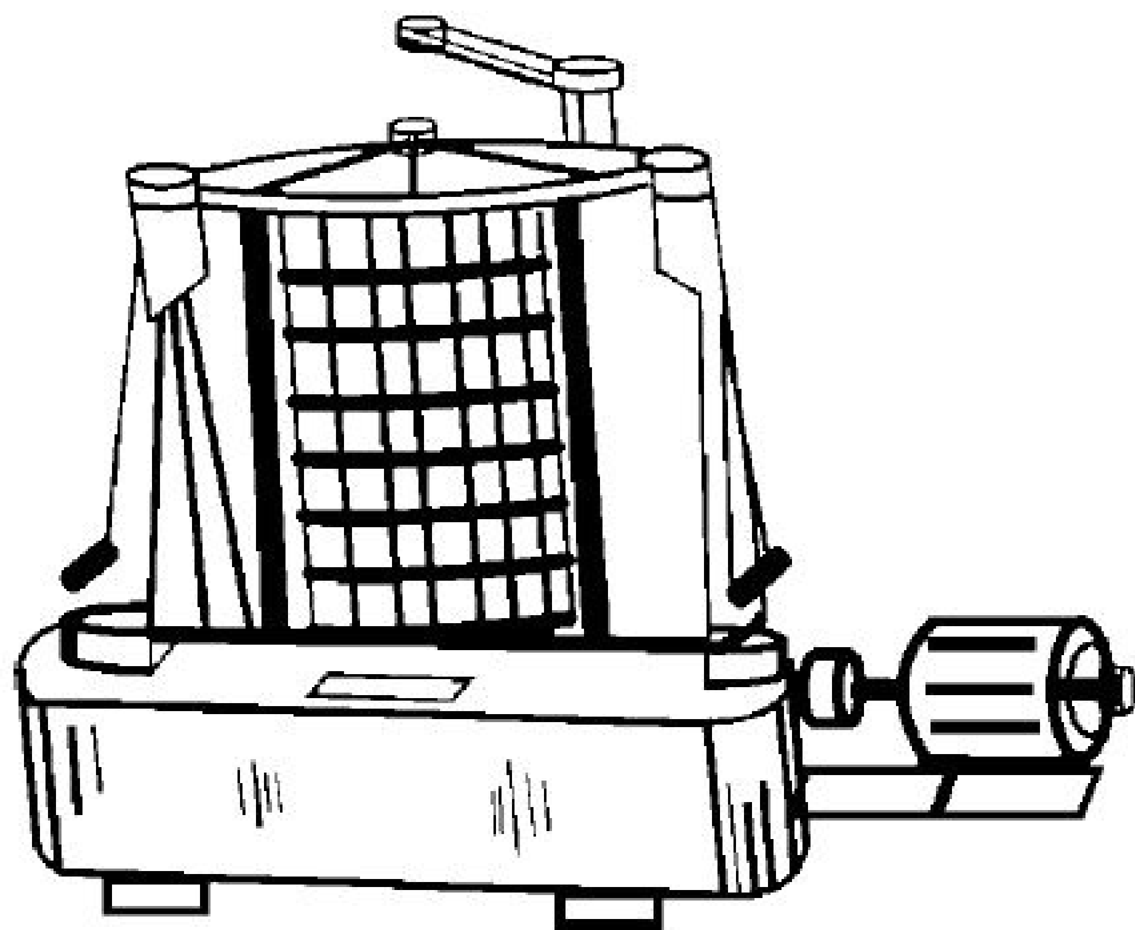


图 5-39 摇动筛

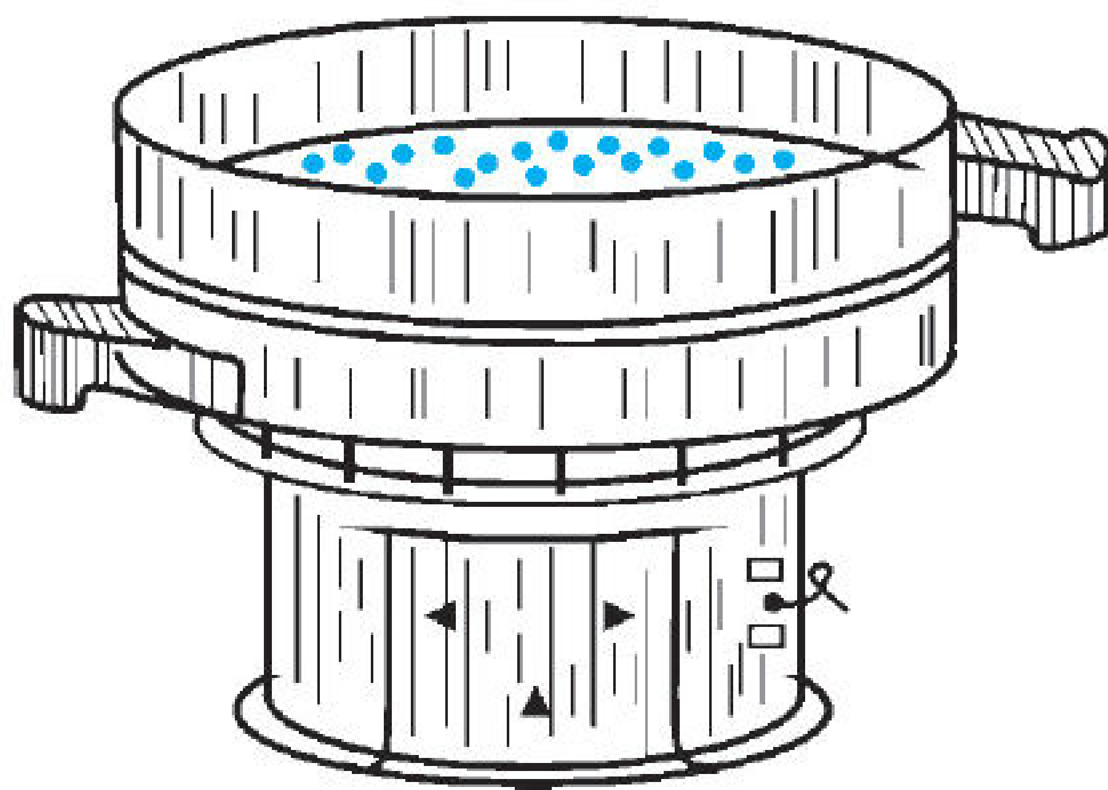


图 5-40 振荡筛

7. 影响过筛的因素 过筛过程中，影响过筛效率的主要因素是物料的性质和过筛的设备。

(1) 物料的粒径范围：应适宜，若粒径过小，粒子由于表面能、静电作用等容易聚结成块或堵塞筛孔无法操作。

(2) 物料的含湿量：应较小，物料中含湿量增加，黏性增加，易成团或堵塞筛孔。

(3) 粒子的形状：若不规则、密度小等，物料则不易过筛。

(4) 筛分装置的参数：如筛面的倾斜角度、振动方式、运动速度、筛网面积、物料层厚度以及过筛时间等，应保证物料与筛面充分接触，给小粒径的物料通过筛孔的机会。

(四) 混合

1. 混合的概念 混合指把两种以上组分的物质均匀混合的操作。混合的目的是保证制剂含量

的均匀一致。

2. 混合对制剂的影响 在混合过程中为了满足物料中各成分含量的均匀分布，应尽量减少各成分的粒度，因此制剂生产中的混合操作以细微粉体为主要对象。一般来说，药品生产中粉体物料的混合具有成分多、粉体性质（如形态、大小、密度、附着性等）不一、主成分含量小等特点，这就给混合操作带来一定难度。制剂生产过程中混合结果不仅影响制剂的外观质量，还影响制剂中药物的含量，从而影响制剂在人体内的疗效。如在散剂生产中，若混合不均，散剂外观颜色会不一致，药物含量也会不均；在片剂生产中，若混合不好，片剂表面会出现斑点，其崩解时限、硬度、含量均匀度也会不合格，从而影响疗效等。特别是对于一些含量非常低的毒性药物、长期连续服用的药物、治疗窗比较窄的药物，主药的含量不均匀对生物利用度及治疗效果带来极大的影响，甚至给患者带来危险。因此合理的混合操作是保证制剂产品质量的重要措施之一。

3. 评价混合的指标 混合度是表示物料混合均匀程度的指标。制剂生产中粉体物料的混合不同于互溶液体的混合，是以粉体粒子作为分散单元，不可能达到完全地均匀混合，只能达到宏观的均匀性，因此常常用统计分析的方法表示。以统计混合限度作为完全混合状态，并以此为基准表示实际的混合程度。

（1）标准偏差或方差：标准偏差 σ 或方差 σ^2 是较常用的简单方法。

$$\sigma = \left[\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(X_i - \overline{X})^2\right]^{\frac{1}{2}} \tag{5-32}$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(X_i - \overline{X})^2 \tag{5-33}$$

式（5-32）、（5-33）中，n 为抽样次数；X_i 为某一组分在第 i 次抽样中的分率（重量或个数）；$\overline{X}$ 为样品中某一组分的平均分率（重量或个数）；$\overline{X} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}X_i$ 表示某一组分的理论分率。σ 或 σ^2 值越小，越接近于平均值，二者为0时，表示混合物达到完全混合。计算过程中，σ 和 σ^2 的值受取样次数、取样位置、加入分率等的影响，具有随机误差。

（2）混合度：能有效地反映混合物的均匀程度，常以统计学方法考虑的完全混合状态为基准求得。混合度 M 的表示办法很多，常用 Lacey 式表示。

$$M = \frac{\sigma_0^2 - \sigma_t^2}{\sigma_0^2 - \sigma_\infty^2} \tag{5-34}$$

式（5-34）中，M 为混合度；σ_0^2 为两组分完全分离状态下的方差，即 $\sigma_0^2 = \overline{X}(1-\overline{X})$；$\sigma_\infty^2$ 为两组分完全均匀混合状态下的方差，即 $\sigma_\infty^2 = \overline{X}(1-\overline{X})/n$；$n$ 为样品中固体粒子的总数；σ_t^2 为混合时间为 t 时的方差，$\sigma_t^2 = \sum_{i=1}^{n}(X_i - \overline{X})/N$，$N$ 为样品数。

混合度 M 为0表示完全混合均匀；M 为1表示完全分离状态；一般混合状态下，M 介于0～1之间。在混合过程中，可以随时测定混合度，找出混合度随时间的变化关系，从而把握和研究各种混合操作的控制机制及混合速度等。

4. 混合的原理 混合是固体粒子通过随机的相对运动完成，1954年 Lacey 根据混合过程中固体粒子的运动方式将混合机制总结为对流混合、剪切混合和扩散混合。

（1）对流混合：固体粒子群在机械转动的作用下，产生较大的位移时产生的总体混合。

（2）剪切混合：在粒子群内部力的作用下，产生滑动面，破坏粒子群的团聚状态而进行的局部混合。

（3）扩散混合：由于粒子的无规则运动，在相邻粒子间发生相互交换位置而进行的局部混合。

实际操作过程中，上述的 3 种混合方式并不是独立进行，而是相互联系的。只不过所表现的程度因混合器的类型、粉体性质、操作条件等不同而存在差异而已。如水平转筒混合器内以对流混合为主，而搅拌器的混合器内以强制的对流与剪切混合为主。一般来说，在混合开始阶段以对流与剪切混合为主导作用，随后扩散的混合作用增加。

5. 混合的方法 目前，在试验室小规模生产时，常采用的混合方法是：搅拌混合、研磨混合、过筛混合。在工厂大批量生产时，多采用搅拌或容器旋转方法进行混合。

6. 混合的设备 一般分为两大类：容器旋转型和容器固定型。

（1）容器旋转型混合机：指在一个固定的水平轴上安装一个可以转动的混合筒，工作时依靠混合筒本身的旋转作用带动物料上下运动而使物料混合的设备。其混合效果主要取决于旋转速度。转速过大时，由于离心作用而使药物贴附筒壁降低混合效果；转速过慢时，不能产生强烈的翻转作用和高的切变速度，而使混合时间延长。根据混合筒的形状不同可以分为水平圆筒型混合机、V 型混合机、双锥型混合机、倾斜筒型混合机等，如图 5-41 所示。

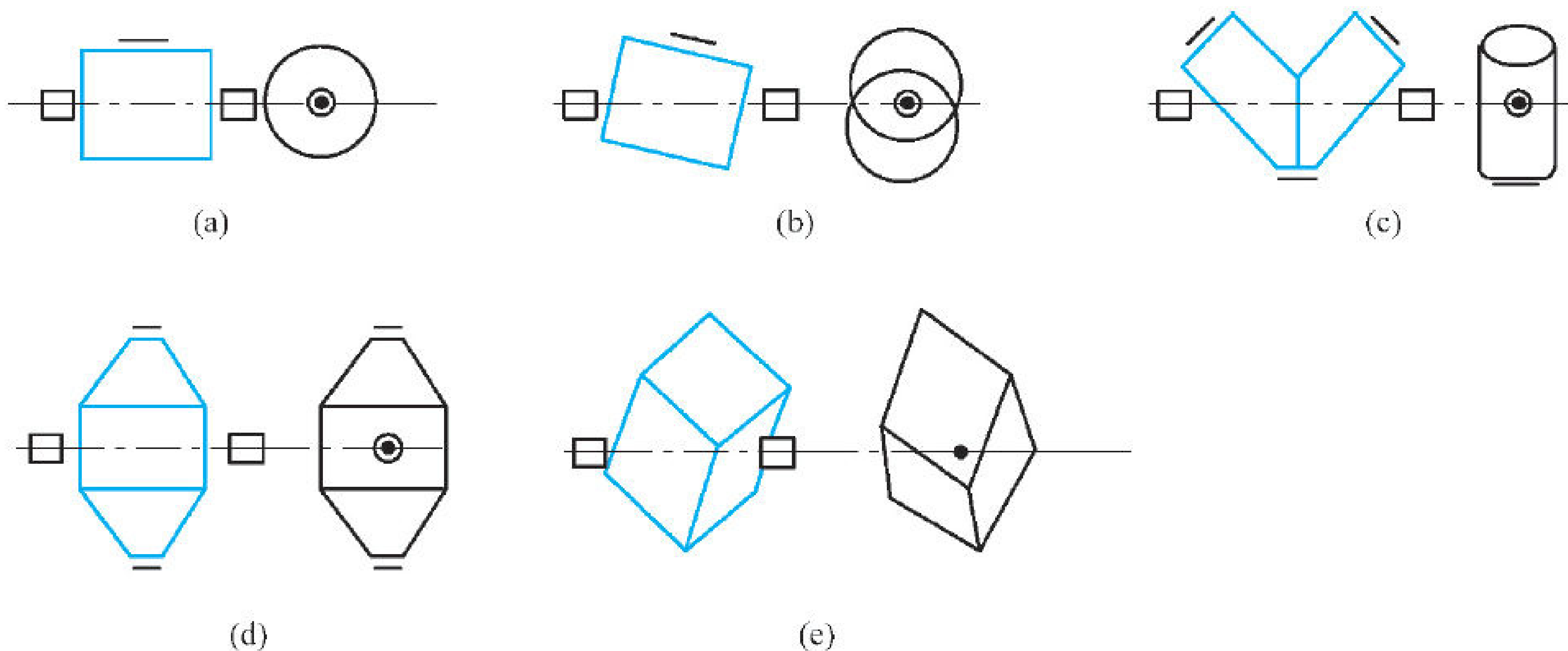


图 5-41 容器旋转型混合机

（a）水平圆筒型；（b）倾斜筒型；（c）V 型；（d）双锥型；（e）立方型

1）水平圆筒型混合机：其混合筒为呈圆筒状，筒体在轴向旋转时带动物料向上运动，并在重力作用下物料往下滑落的反复运动中进行混合。该混合机的特点结构简单、成本低，但混合度较低。操作中最适宜转速为临界转速的 70%～90%；最适宜充填量或容积比（物料体积/混合机全容积）约为 30%。

2）V 型混合机：其混合筒由两个圆筒成 V 型交叉结合而成，交叉角为 80°～81°，直径与长度之比为 0.8～0.9。物料在圆筒内旋转时，首先被分成两部分，继而这两部分物料重新汇合在一起，这样筒内物料反复分离与汇合，从而达到混合均匀的目的。该混合机的特点是混合速度快，效果好，应用非常广泛。操作中最适宜转速可取临界转速的 30%～40%；最适宜充填量为 30%。

3）双锥型混合机：其混合筒是由短圆筒两端各与一个锥型圆筒结合而成，旋转轴与容器中心线垂直。混合机内的物料的运动状态与混合效果类似于 V 型混合机。

（2）容器固定型混合机：是在容器内安装螺旋桨、叶片等搅拌装置，利用搅拌装置对物料所产生的剪切力对物料进行混合的设备。常用的容器固定型混合机有搅拌槽型混合机和锥形垂直螺旋混合机。

1）搅拌槽型混合机：由断面为U型的混合槽、螺旋状二重带式搅拌桨、机架和驱动装置组成，如图5-42所示。工作时，物料在搅拌桨的作用下不停地在混合槽内上下、左右、内外的各个方向运动，从而达到混合均匀的目的。该混合机的特点是结构简单，操作方便，但是混合强度较小，混合时间长。此外，这种混合机亦可适用于制软材的操作。

2）锥形垂直螺旋混合机：由锥形容器和内装的一个至两个螺旋推进器以及传动装置组成，其中螺旋推进器的轴线与容器锥体的母线平行，如图5-43所示。工作时，螺旋推进器在容器内既有自转又有公转。物料在螺旋推进器自转作用下自底部上升，又在其公转作用下在全容器内产生涡旋和上下循环运动，从而使物料混合均匀。该混合机的特点是混合速度快，混合度高，混合所需动力消耗较少，还能密闭操作。

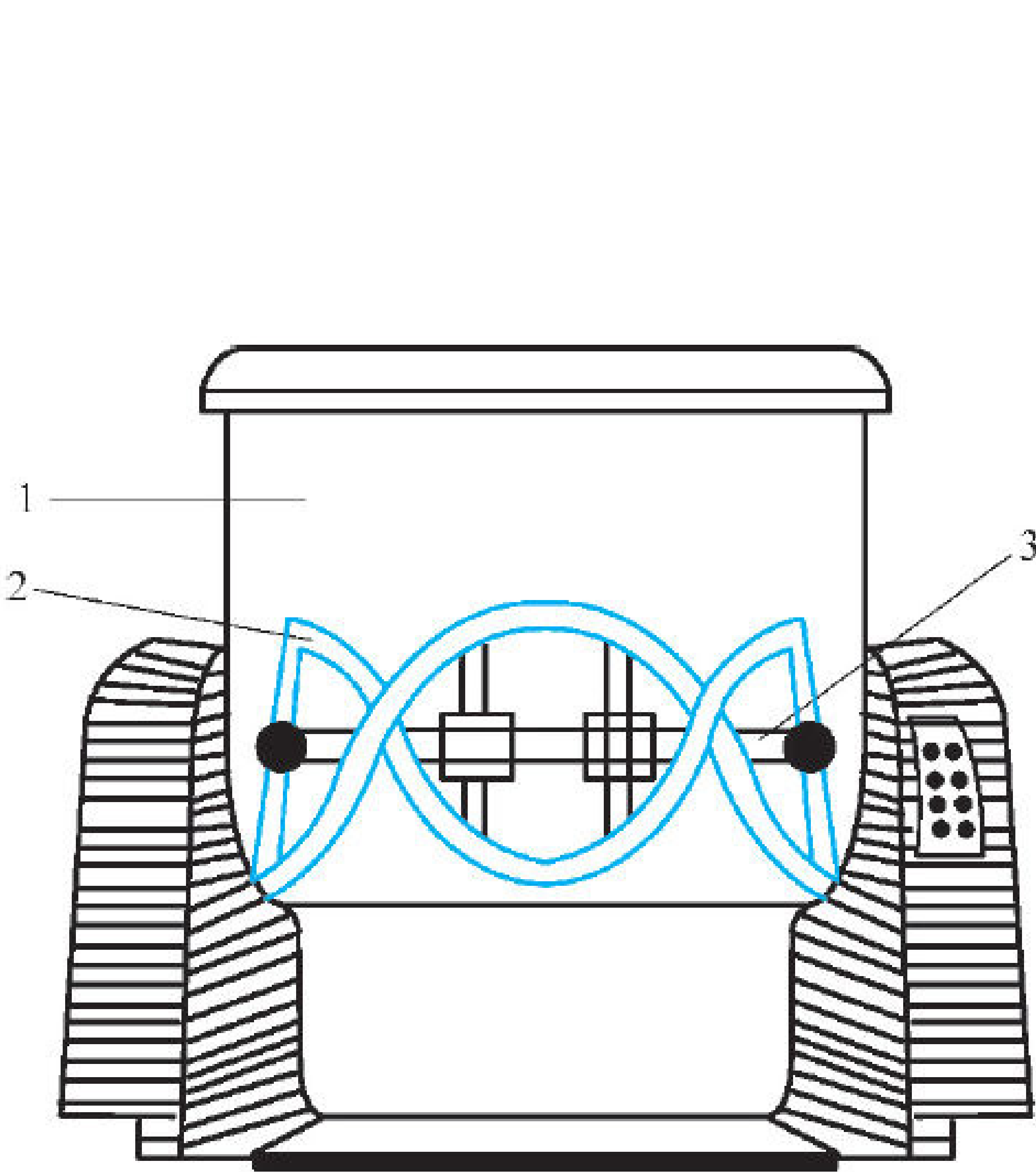


图5-42 搅拌槽型混合机

1. 混合槽；2. 搅拌桨；3. 固定轴

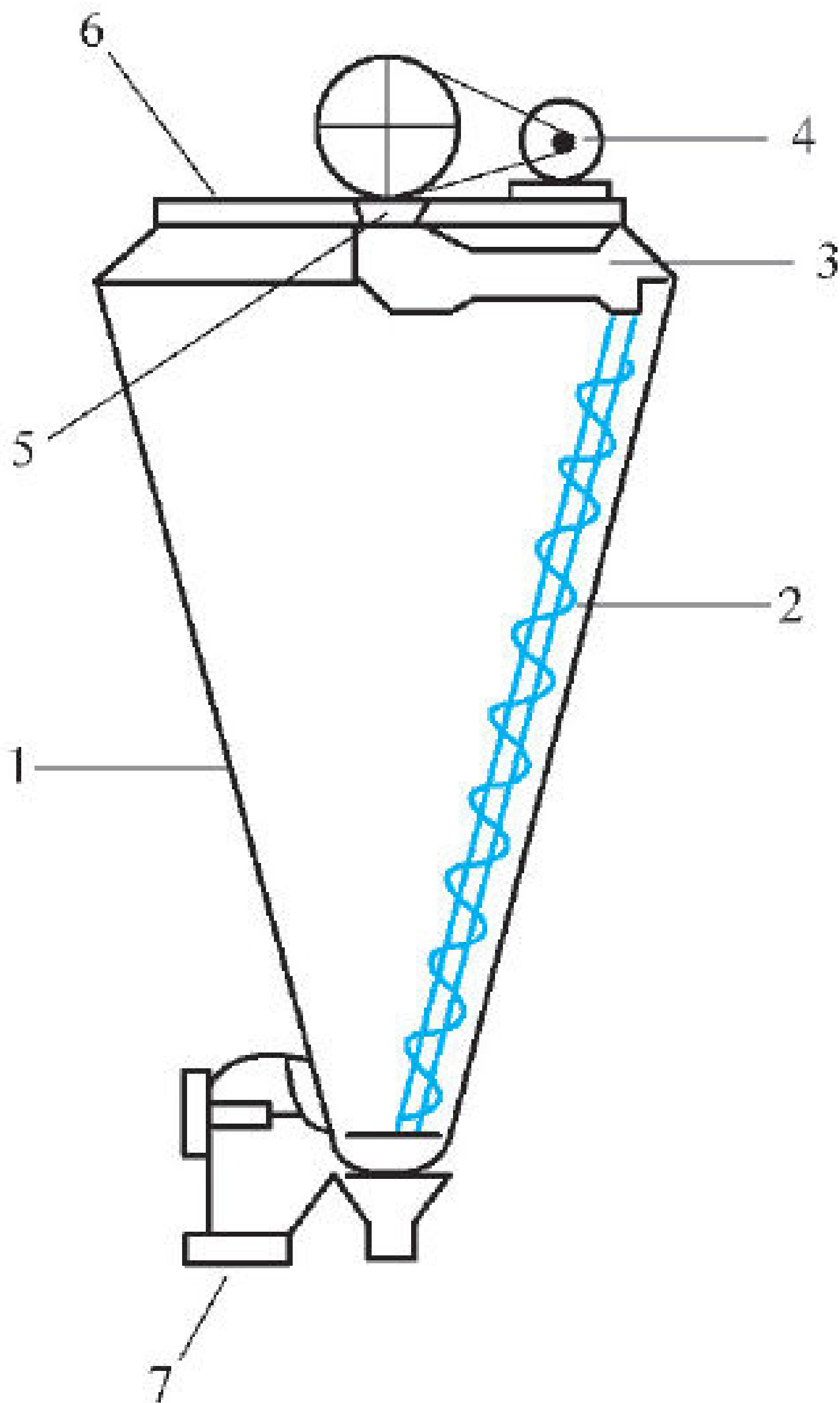


图5-43 旋转型混合机

1. 锥型筒体；2. 螺旋推进器；3. 摇动臂；4. 马达；5. 减速器；6. 加料口；7. 出料口

7. 影响混合的因素 物料的混合效果不仅受物料粉体的性质的影响，还受到设备和操作条件的影响，因此根据不同的物料选择最适宜的设备和操作条件就成了混合过程中关键的问题。

（1）物料粉体性质的影响：物料的粉体性质，如粒径大小及分布，粒子形态及表面状态，粉体密度、流动性、黏附性、含水量和团聚性等，都会影响混合物料的混合效果。例如，待混合各组分的粒径、粒子形态、密度等存在显著差异时，混合过程中或混合后容易发生离析现象而无法混合均匀。一般情况下，小粒径、大密度的颗粒易于在大颗粒的缝隙中往下流动而影响均匀混合；球形颗粒容易流动而易产生离析；粒径的影响最大，密度的影响在流态化操作中比粒径更显著。此外，各成分的混合比也是非常重要的因素，混合比越大，混合度越小。在实际的混合操作中，为了达到均匀的混合效果，根据物料的粉体性质可以采取一定的方法和措施。

1）当各组分比例量相差悬殊时：很难混合均匀，应采用等量递加混合法（又称配研法）进行混合。等量递加混合法是先取量小组分研细后，加入等体积其他组分细粉混匀，如此倍量增加量大的组分混合至全部混匀。剧毒药物或药理作用很强的药物，其剂量小，常需制成倍散。所谓倍

散是指在小剂量的毒剧药中添加一定量的填充剂制成的稀释散，当药物剂量是0.1～0.01g时配成10倍散（辅料：稀释剂＝9：1），是0.01～0.001g时配成100倍散（99：1），0.001g以下应配成1000倍散（999：1），配制1000倍散时应采用逐级稀释法。常用的稀释剂有乳糖、糖粉、淀粉、糊精、沉降碳酸钙、磷酸钙、白陶土等惰性物质，其中以乳糖为最佳。称量时应正确选用天平，为便于观察混合是否均匀，可加入少量色素。

2）当各组分密度差异较大时：为避免密度小者浮于上面、密度大者沉于底部而不易混匀的情况出现，应先将密度小的组分加到混合容器中，然后加密度大的组分进行混合。如轻质碳酸镁、轻质氧化镁与其他组分混合时，应先将二者先放入混合容器中。

3）当有黏附性药物时：如果有的药物粉末对混合器械具有黏附性，那么就会影响混合效果和造成损失，此时，应将量大或不易吸附的药粉或辅料垫底，量少或易吸附者后加入。

4）当有易带电的粉体时：如果混合时有的粉体会因摩擦而带电，从而造成不易混匀，通常应加少量表面活性剂或润滑剂加以克服，如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠等具有抗静电作用。

5）若处方中含有液体组分时：可用处方中其他固体组分或吸收剂吸收该液体至不润湿为止。常用的吸收剂有磷酸钙、白陶土、蔗糖和葡萄糖等。

6）若处方中含有易吸湿组分时：则应针对吸湿原因加以解决。① 如结晶水在研磨时释放而引起湿润，则可用等摩尔无水物代替；② 若某组分的吸湿性很强（如胃蛋白酶等），则可在低于其临界相对湿度条件下，迅速混合并密封防潮；③ 若混合引起吸湿性增强，则不应混合，可分别包装。

7）若有能形成低共熔药物时：有些药物按一定比例混合时，可形成低共熔混合物而在室温条件下出现润湿或液化现象。例如水合氯醛、樟脑、麝香草酚等药物以一定比例混合研磨时可发生低共熔现象，极易润湿、液化，此时尽量避免使用能形成低共熔物的混合比。

（2）设备类型的影响：混合机的形状和尺寸、内部插入物（挡板、强制搅拌等）、材质及表面情况等。实际混合过程应根据物料的性质选择适宜的混合器。

（3）操作条件的影响：物料的充填量、装料方式、混合比、混合机的转动速度等都会对混合效果产生影响。例如，圆筒型混合机在混合时，为保证物料在混合机内充分运动，至少要留出与物料堆体积相同的空间。V型混合机的装料量占容器体积的30%左右时，σ值最小。对于圆筒型旋动型混合机而言，转速过低时，粒子就会在物料层表面向下滑动，若各组分粒子的粉体性质差距较大时，粒子下滑速度就会不同，从而易产生分离现象；转速过高时，粒子在离心力的作用下会随转筒一起旋转而几乎不产生混合作用。因而，圆筒型旋动型混合机的适宜转速一般取临界转速的0.7～0.9倍。V型混合机的转速也会影响物料的混合度。转速低时，σ随转速的增加而减小，到最小值后，又随转速的增大而加大。V型混合机的混合速度与装料方式有关，采用Benging装料法（将两种组分上下放入混合筒中）混合速度最快。

（五）分剂量与包装

1. 分剂量 是将混合均匀的物料按剂量分成等重的份数的过程。分剂量的常用方法有目测法、重量法和容量法。

（1）目测法：又称为估分法，是称取总量的混合均匀的物料，以目测分成若干等份。该方法的特点是操作简单，但不准确，误差较大，药房临时调配少量普通散剂时可采用。

（2）重量法：是用天平对混合均匀的物料进行准确称量，将所称出的每个单剂量进行单独包装。该方法的特点是分剂量准确，适用于含有细料或毒剧药的散剂分剂量，但是操作繁杂，效率低，不适于大生产。

（3）容量法：是将混合均匀的物料填入一定容积的容器中进行分剂量，容器的容积相当于一个剂量的散剂体积。该方法的特点是操作简单，效率高，可以实现连续操作，适合于大生产，但是分剂量没有重量法准确。

目前，散剂机械化生产多用容量法进行分剂量，如散剂定量包装机。为了保证散剂剂量的准确性，应考虑物料粉体的流动性、吸湿性、组分密度差等性质的影响。

2. 包装 散剂易吸湿，尤其是含挥发性或易吸湿性组分的散剂，因而，散剂的包装应注意防潮和密封。

包装材料有多种，如蜡纸、玻璃纸、硫酸纸、聚乙烯、聚苯乙烯、醋酸乙烯等，可用透视系数（*P*）来评价包装材料的防湿性，然后根据药物的性质来选择合适的包装材料。

分剂量散剂可用包药纸包成五角包、四角包及长方包等，也可用纸袋或塑料袋包装。不分剂量的散剂可用塑料袋、纸盒、玻璃管或瓶包装。玻璃管或瓶装时可加盖软木塞用蜡封固，或加盖塑料内盖。用塑料袋包装，应热封严密，有时在大包装中装入硅胶等干燥剂。复方散剂用盒或瓶装时，应将药物填满、压紧，否则在运输过程中往往由于组分密度不同而分层，以致破坏了散剂的均匀性。

三、散剂的质量检查

依据《中国药典》（2010年版）的规定，散剂的质量检查项目有粒度、外观均匀度、水分、装量差异、装量、无菌和微生物等。

1. 粒度 除另有规定外，局部用散剂按粒度和粒度分布测定法［《中国药典》（2010年版）附录Ⅸ E第二法 单筛法］检查，通过七号筛的粉末重量应不低于95%。中药散剂中规定，用于烧伤或严重创伤的外用散剂按上法检查，通过六号筛的粉末重量应不低于95%。

2. 外观均匀度 取供试品适量，置光滑纸上，平铺约5cm²，将其表面压平，在亮处观察，应色泽均匀，无花纹与色斑。

3. 干燥失重 除另有规定外，取供试品，按照干燥失重测定法［《中国药典》（2010年版）附录Ⅷ L］测定，在105℃干燥至恒重，减失重量不得过2.0%。

4. 水分 中药散剂需进行水分检查。按照水分测定法［《中国药典》（2010年版）附录Ⅸ H］测定，除另有规定外，不得过9.0%。

5. 装量差异 单剂量包装的散剂需进行装量差异检查（限度规定见表5-10）。

取散剂10包（瓶），除去包装，分别精密称定每包（瓶）内容物的重量，求出内容物的装量与平均装量，每包装量与平均装量（凡无含量测定的散剂，每包装量应与标示量比较）相比应符合规定，超出装量差异限度的散剂不得多于2包（瓶），并不得有1包（瓶）超出装量差异限度1倍。

凡规定检查含量均匀度的散剂，一般不再进行装量差异的检查。

表5-10 散剂的装量差异限度

平均装量或标示装量	装量差异限度	平均装量或标示装量	装量差异限度
0.1g及0.1g以下	±15%	1.5g以上至6.0g	±7%
0.1g以上至0.5g	±10%	6.0g以上	±5%
0.5g以上至1.5g	±8%		

6. 装量 多剂量包装的散剂需进行装量检查。按照最低装量检查法［《中国药典》（2010年版）附录Ⅹ F］检查，应符合规定。

7. 无菌 用于烧伤或创伤的局部用散剂，按照无菌检查法［《中国药典》（2010 年版）附录Ⅺ H］检查，应符合规定。

8. 微生物限度 除另有规定外，按照微生物限度检查法［《中国药典》（2010 年版）附录Ⅺ J］检查，应符合规定。

四、处方举例

例 5-7： 冰硼散

【处方】 冰片 50g 硼砂（炒） 500g
朱砂 60g 玄明粉 500g

【制法】 ① 以上 4 味，朱砂水飞或粉碎成极细粉，硼砂粉碎成细粉；② 将冰片研细，与上述粉末及玄明粉配研，过筛，混合，即得。

【注解】 ① 朱砂主含硫化汞，为粒状或块状集合体，色鲜红或暗红，具光泽，质重而脆，水飞法可获极细粉；② 玄明粉系芒硝经风化干燥而得，含硫酸钠不少于 99%；③ 本品朱砂有色，易于观察混合的均匀性；④ 本品用乙醚提取，重量法测定，冰片含量不得少于 3.5%。

【用途】 本品具清热解毒、消肿止痛功能，用于咽喉疼痛，牙龈肿痛，口舌生疮。

例 5-8： 硫酸阿托品倍散

【处方】 硫酸阿托品 1.0g 胭脂红乳糖（1%） 5.0g
乳糖 加至 1000.0g

【制法】 ① 先研磨乳糖使乳钵内壁饱和后倾出，将硫酸阿托品与胭脂红乳糖置研钵中研合均匀；② 再少量地逐次加入所需量的乳糖，充分研合，待全部色泽均匀即得。

【注解】 ① 1%胭脂红乳糖的制备方法：取胭脂红于乳钵中，加 90%乙醇 10～20ml，搅拌，再加入少量的乳糖研磨均匀，至全部加入混合均匀，并在 50～60℃干燥后，过筛即得；② 本品为倍散。

【用途】 本品为抗胆碱药，具有解除平滑肌痉挛、抑制腺体分泌、散大瞳孔的作用，用于胃肠、肾、胆绞痛等。

学习重点

口服固体药物进入体内要经过吸收才能发挥药效，药物的溶出过程用 Noyes-Whitney 方程描述具有重要意义。粉体密度分为真密度、颗粒密度、堆密度。粉体的流动性、粉体的吸湿性与润湿性对制剂生产过程具有重要影响。

固体制剂中间体包括固体分散体、包合物和微囊。固体分散体是将药物以分子、胶态、微晶或无定形状态分散在另一种水溶性、难溶性或肠溶性固体载体材料中所形成的高度分散的体系。常用载体材料有水溶性、难溶性、肠溶性载体材料。固体分散体的制备方法有熔融法、溶剂法、溶剂—熔融法、研磨法、溶剂—喷雾（冷冻）干燥法和双螺旋挤压法。包合物是一种分子被包嵌于另一种分子的空穴结构内而形成的分子囊形中间体。由主分子和客分子两部分组成，主分子（包合材料）具有较大的空穴结构，足以将客分子（药物）容纳在内。常用的包合材料是环糊精及其衍生物。包合物的包合方法有饱和水溶液法、研磨法、超声波法、喷雾干燥法和冷冻干燥法。微囊系利用天然的或合成的高分子材料（囊材）作为囊壳，将固体或液体药物（囊心物）包嵌而成的粒径为 5～250μm 的药库型微小胶囊。常用的囊材根据

来源不同分为天然高分子材料、半合成高分子材料和合成高分子材料3类。微囊的制备方法可归纳为物理化学法、化学法与物理机械法三大类。物理化学法有单凝聚法、复凝聚法、溶剂—非溶剂法、改变温度法和液中干燥法；化学法有界面缩聚法、辐射化学法；物理机械法有喷雾干燥法、喷雾凝结法、流化床包衣法、多孔离心法和超临界流体法。

散剂的制备工艺包括粉碎、过筛、混合、分剂量、质检、包装等。质检项目主要有粒度、外观均匀度、干燥失重、装量差异等。

思 考 题

1. 简述粉体学在固体制剂中的应用。

2. 用于表示粉体的密度有几种？各种密度间有何关系？

3. 水溶性药物吸湿有何特点？

4. 简述固体分散体速释和缓释的原理。

5. 讨论下列药物制成β-CD包合物后有哪些特点？是否所有的药物都可制成包合物？为什么？

①前列腺素E_2-β-CD包合物；②吲哚美辛-β-CD包合物；③维生素A-β-CD包合物；④大蒜油-β-CD包合物。

6. 制备包合物的方法有哪些？

7. 简述微囊的特点及不同的制备方法的适应范围。

8. 混合过程中影响混合的因素有哪些？在实际的混合操作中，为了达到均匀的混合效果，根据物料的粉体性质可以采取哪些方法和措施？

（曾爱国）

第6章 颗粒剂

学习要求

1. 掌握颗粒剂的概念、制备方法、质量要求。
2. 熟悉颗粒剂的辅料、制粒方法、干燥方法。
3. 了解颗粒剂的分类、特点。

一、概述

1. 颗粒剂的概念 颗粒剂（granules）系药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状固体制剂。《中国药典》（2010年版）二部规定颗粒剂的粒度范围为：不能通过1号筛与能通过5号筛的总和不得超过供试量的15%。《日本药局方》收载了细粒剂，粒径范围为105～500μm。颗粒剂既可直接吞服，也可溶解或分散在水中服用。

2. 颗粒剂的特点

（1）优点：① 与散剂相比，颗粒剂的飞散性、附着性、团聚性、吸湿性等均减弱，服用、携带、运输及储藏较方便；② 制备时可根据需要加入芳香剂、矫味剂等，掩盖药物的不良臭味，提高患者的顺应性；③ 通过对颗粒剂包衣，可使其具有防潮性、缓释性或肠溶性等，达到不同的用药需求。

（2）缺点：多种颗粒混合时易发生离析现象，会导致剂量不准确。

3. 颗粒剂的分类 按溶解性能及释药性能分为可溶颗粒、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒。

（1）可溶颗粒：一般指水溶性颗粒，应用较多，如乙酰半胱氨酸颗粒、牛磺酸颗粒等。

（2）混悬颗粒：指难溶性固体药物与适宜辅料制成一定粒度的干燥颗粒剂，临用前加水和其他适宜的液体振摇，分散成混悬液供口服，如丙酸交沙霉素颗粒。

（3）泡腾颗粒：指含有碳酸氢钠和有机酸等辅料，遇水可产生大量二氧化碳气体而成泡腾状态的颗粒剂。泡腾颗粒崩解迅速，同时，二氧化碳溶于水后呈酸性，刺激味蕾，可起到矫味作用，如维生素C泡腾颗粒。

（4）肠溶颗粒：指用肠溶材料包裹颗粒或其他适宜方法制成的颗粒剂，肠溶颗粒耐胃酸而在肠液中释放活性成分，可防止药物在胃内分解失效，避免对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放。

（5）缓释颗粒与控释颗粒：缓释颗粒系指在规定的释放介质中缓慢地非恒速释放药物的颗粒

剂；控释颗粒系指在规定的释放介质中缓慢地恒速释放药物的颗粒剂。缓释颗粒和控释颗粒应符合缓释、控释制剂的相关要求。

二、常用辅料

颗粒剂的辅料主要有稀释剂（填充剂）、润湿剂与黏合剂、甜味剂、芳香剂以及泡腾剂等。常用稀释剂有糖粉、糊精、可溶性淀粉、乳糖、甘露醇、木糖醇等，糖粉是蔗糖结晶研成的粉末，是可溶性颗粒的优良稀释剂，同时兼有矫味和黏合作用，但其有吸湿性，且不宜用于酸碱性药物；糊精系淀粉的水解产物，兼有一定的黏合作用；可溶性淀粉不适于与酸性和碱性药物配伍；乳糖无吸湿性，水溶性好；甘露醇、木糖醇水溶性好，有矫味作用。润湿剂为水和乙醇，本身无黏性，可润湿物料并诱发物料本身的黏性，使聚结成软材并制成颗粒。黏合剂有淀粉浆、糖浆、胶浆、聚维酮、纤维素类衍生物（如羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素）等。矫味剂有甜菊苷、蛋白糖等。枸橼酸、酒石酸、苹果酸等与碳酸氢钠为泡腾崩解剂。酸的用量通常超过理论用量，以利于制品稳定及可口。

三、颗粒剂的制备

（一）制备工艺

颗粒剂的制备方法可以概括为前处理和制粒两个环节，前处理即粉碎、过筛、混合，与散剂制备相同，制粒技术通常分为湿法制粒和干法制粒两大类，颗粒剂的工艺流程如图6-1所示。

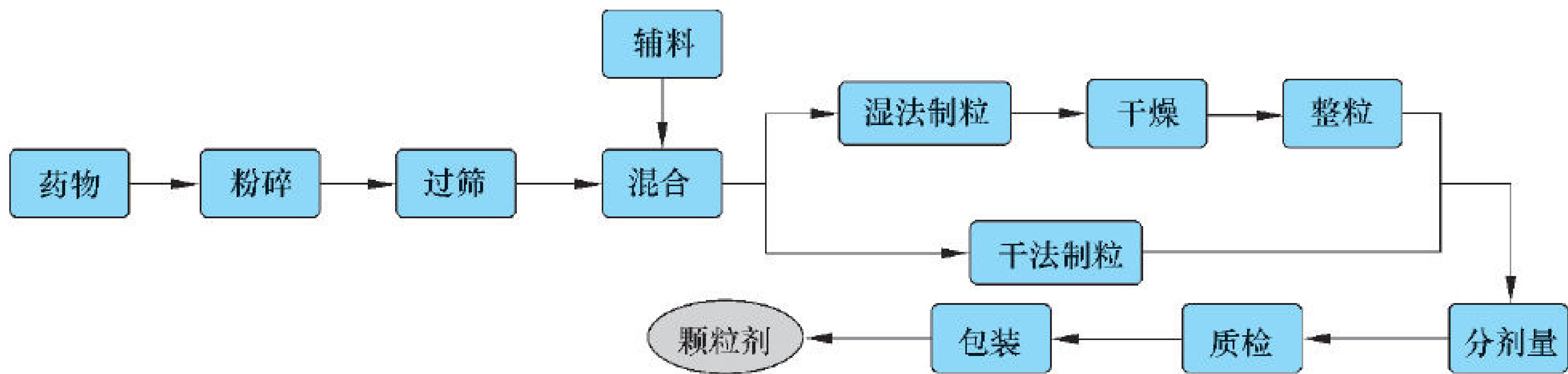


图6-1　制备颗粒剂的工艺流程

不同制粒方法制得的颗粒不仅形状、大小、强度不同，而且崩解性、溶化性也不同，进而影响制剂的质量和疗效。因此，应根据药物特性和所需颗粒的要求选择适宜的制粒方法。

（二）常用的制粒方法

制粒是颗粒剂制备的关键工艺。根据制颗粒时物料状态的不同，制粒方法一般分为湿法制粒和干法制粒。

1. 湿法制粒　是在药物与辅料混合均匀的粉末中加入液体润湿剂或黏合剂，通过架桥或黏结作用使粉末聚结而制备颗粒的方法。湿法制粒包括挤出制粒、高速搅拌制粒、离心转动制粒和流化喷雾制粒等。湿法制粒获得的颗粒外形美观、流动性好，耐磨性较强、压缩成形性好，在药品生产中应用广泛。湿法制粒适用于对湿热稳定的药物，不适用于热敏性、湿敏性、极易溶物料的制粒。

（1）挤出制粒

1）挤出制粒的操作：挤出制粒是将药物与辅料粉末混合均匀后加入适当的润湿剂或黏合剂，经捏合制成软材，强制挤压使软材通过一定孔径的筛网或孔板而制粒的方法。

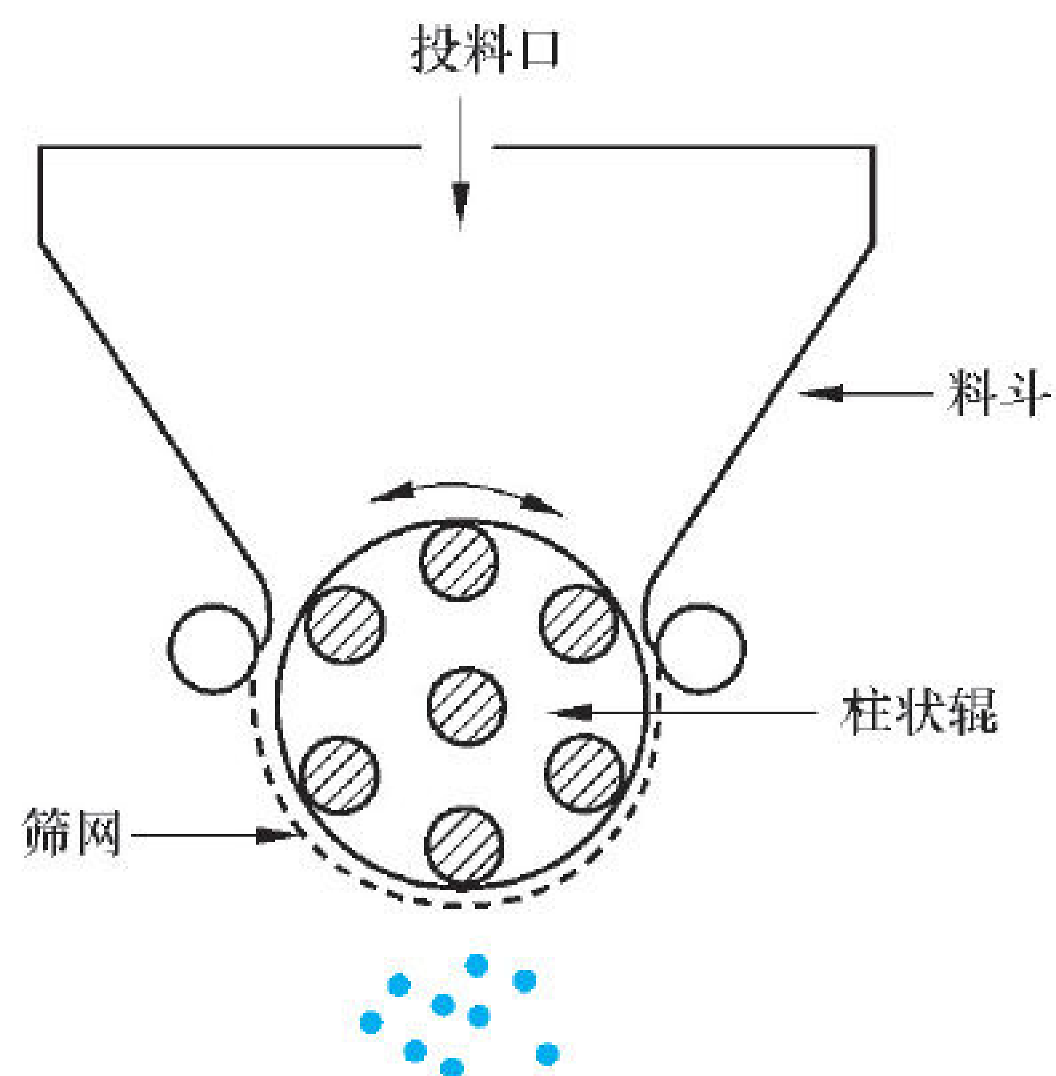


图 6-2 摇摆式制粒机结构示意图

2）挤出制粒的设备：主要有摇摆式制粒机、旋转式制粒机、螺旋式制粒机等，结构示意图分别如图 6-2 至图 6-4 所示。①摇摆式制粒机：主要构造是在加料斗底部装有一个钝六角形棱柱状转动轴，转动轴一端连接于一个半月形齿轮带动的转轴上，另一端用一圆形帽盖将其支撑，借机械动力做摇摆式往复转动，使加料斗内的软材压过装于转动轴下的筛网而成为颗粒，该法应用十分广泛；②旋转式制粒机：是在圆筒状钢皮筛网内的轴心上固定有十字形刮板如挡板，两者转动方向不同，使软材被压出筛孔而成颗粒，该法适合于黏性较差的物料制粒，制得的颗粒较紧，粒度均匀；③螺旋式挤出制粒机：是将软材经过螺杆输送，强制挤压使其通过一定大小孔板的制粒方法。

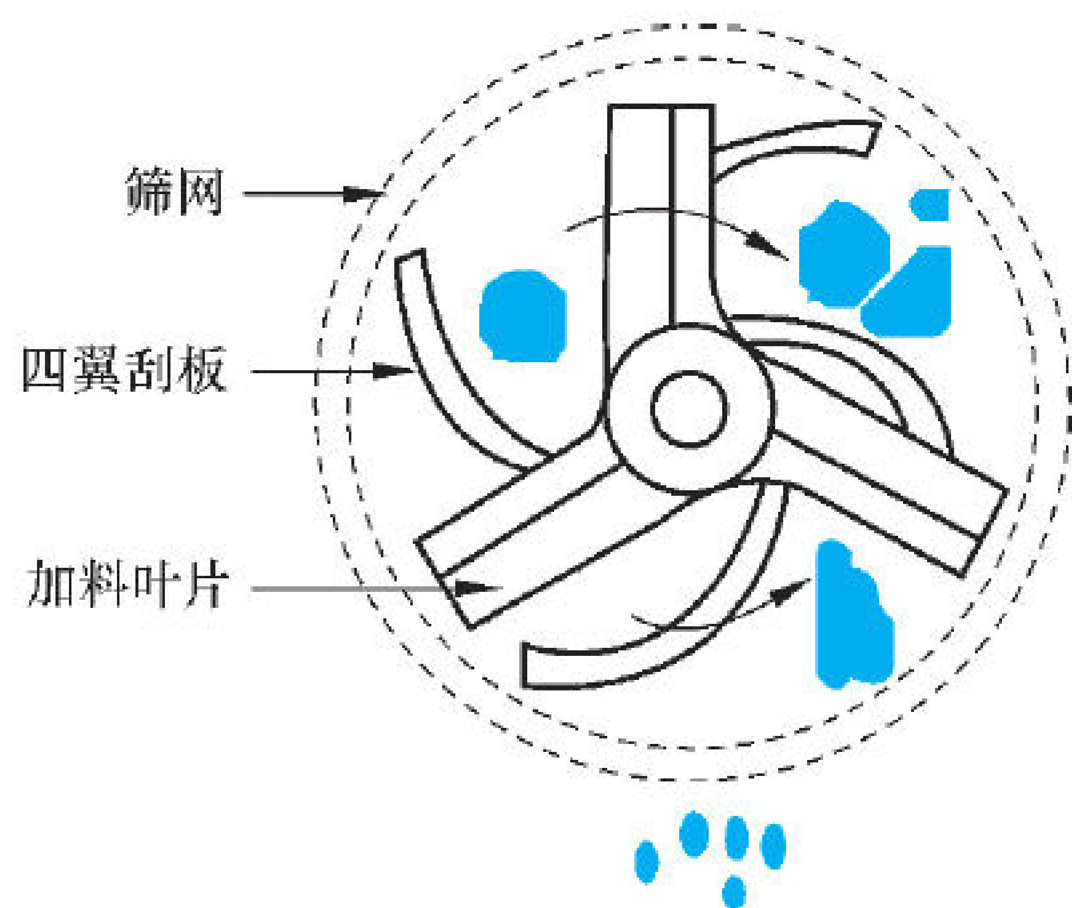


图 6-3 旋转式制粒机结构示意图

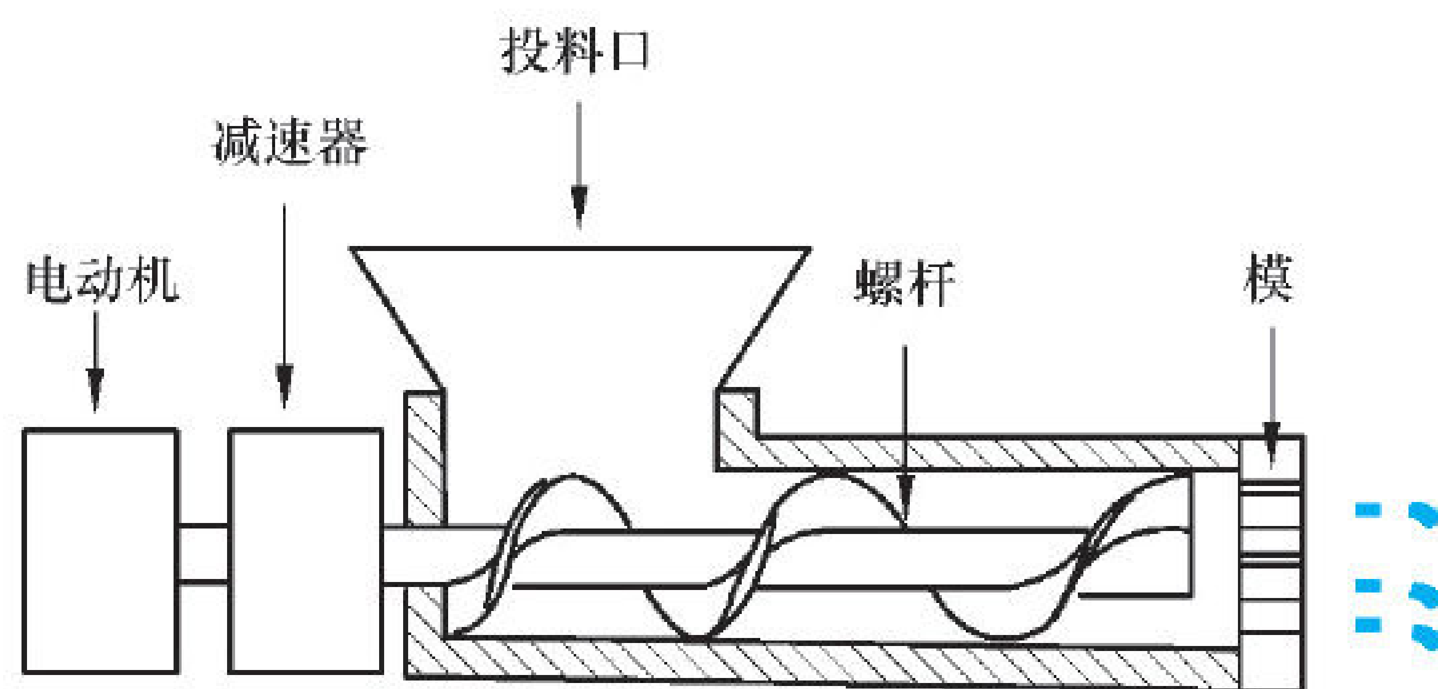


图 6-4 螺旋式挤出制粒机结构示意图

3）挤出制粒的关键：挤出制粒工艺中，捏合制软材是关键。软材质量目前仍以经验来控制，即以“手握成团，轻压即散”为标准。在制备过程中，黏合剂用量过多时软材被挤压成条状，并重新黏合在一起，容易导致黏网，难以过筛制粒，制得的颗粒硬度大、溶解性差；黏合剂用量过少时不能制成完整的颗粒，且颗粒疏松易碎或细粉过多。因此，软材制备过程中选择适宜的黏合剂及其用量控制是关键。

4）挤出制粒的特点：①颗粒大小由筛网孔径大小调节，可制成粒径范围在 0.3～30mm 左右的颗粒，粒子形状多成圆柱状、条柱状，粒度分布较窄；②颗粒的松软程度可通过黏合剂种类及其用量调节；③制粒前必须制软材，程序多劳动强度大，不适合连续生产。

（2）高速搅拌制粒

1）高速搅拌制粒的操作：高速搅拌制粒又称高速剪切混合制粒，是将药物、辅料及黏合剂置于密闭的制粒容器内，利用高速旋转的搅拌浆与切割刀的作用，使物料混合、制块状物、切割制粒与滚圆一次完成的制粒方法。适用于较难沸腾制粒的高黏合性的物料的制粒。

2）高速搅拌制粒的原理：高速搅拌制粒机主要由混合槽、搅拌桨、切割刀等组成，结构示意图如图 6-5 所示，制粒的原理是：物料在搅拌桨的作用下混合、翻动、分散甩向混合槽器壁后向上运动，形成较大颗粒；切割刀将大块颗粒绞碎、切割，并与搅拌桨的搅拌作用相呼应，使颗粒得到挤压、滚动而形成致密且均匀的颗粒；完成制粒后放出湿颗粒，进行干燥。高速搅拌制粒颗粒粒度的大小由外部破坏力与颗粒内部凝聚力平衡的结果来决定。

3）影响搅拌制粒的因素：①黏合剂的种类及黏度、加入量、加入方式等；②原料粉末的粒度：一般粒度小的物料有利于形成光滑的颗粒；③搅拌速度：搅拌速度增大，粒子增长加快，粒径变大，反之，速度越小，平均粒径越小，均匀度差，球形度小；④搅拌器的形状与角度、切割刀的位置等；⑤切割速度：一般切割速度为1000～3000r·min^{-1}；⑥投料量：投料量适当，所得粒子的粒径较小，均匀度好，团块较少；投料量太少时，搅动不起来，使粒子增长困难，易形成团块；投料量太大，物料运动不能成螺旋状，制粒效果不理想。

4）高速搅拌制粒的特点：①与挤出制粒相比较，高速搅拌制粒在一个容器内完成混合、捏合、制粒过程，具有省工序、操作简单、快速等优点。②颗粒致密性可以通过调整黏合剂的浓度、加入量以及搅拌桨的搅拌时间来控制；粒径大小可通过调整搅拌桨与切割刀的转速来控制。可制备致密、强度高的适用于胶囊剂的颗粒，也可制备松软的适合压片的颗粒。③制粒过程密闭、污染小。④设备的缺点是不能进行干燥。

（3）离心转动制粒：离心转动制粒机是近年来出现的一种制粒新设备，其结构示意图如图6-6所示。

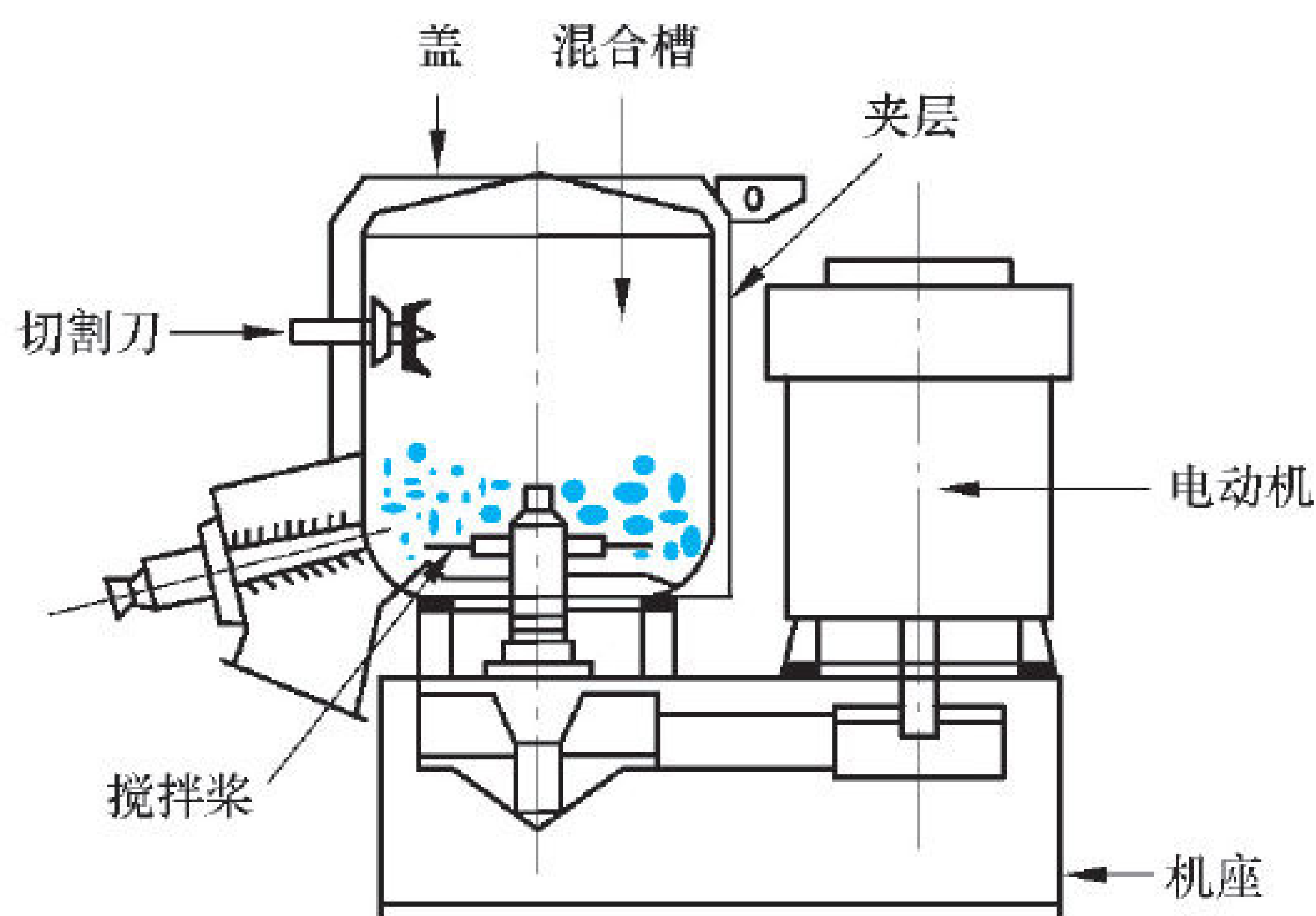


图6-5 高速搅拌制粒机结构示意图

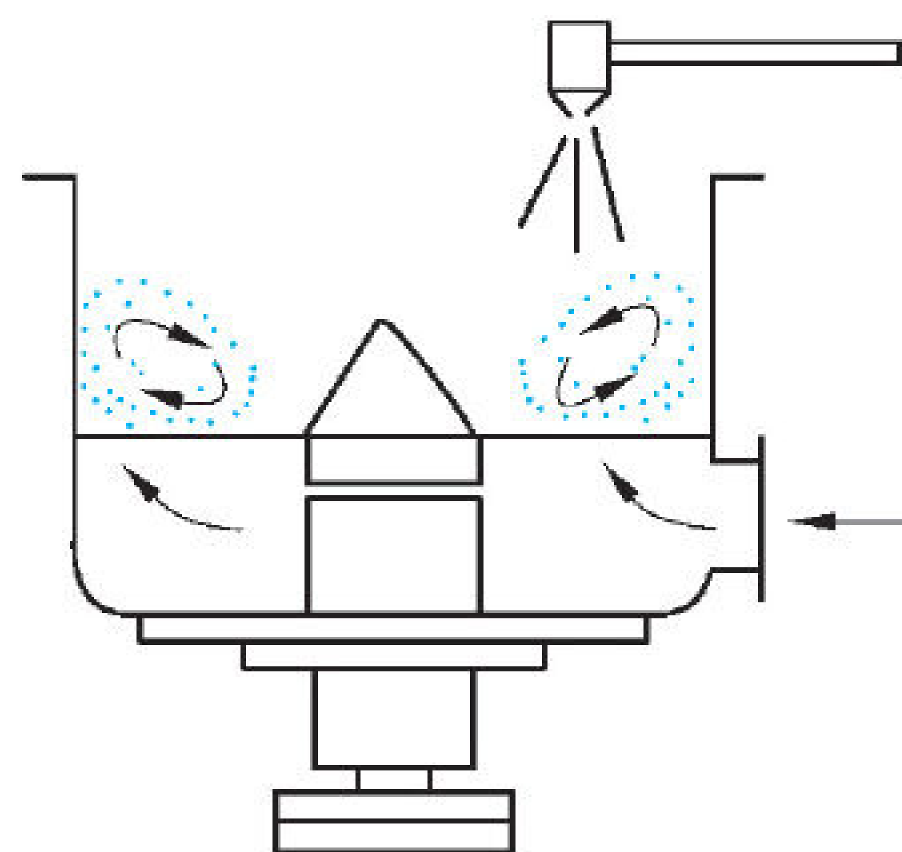


图6-6 离心转动制粒机结构示意图

1）离心转动制粒的原理：物料在高速旋转的圆盘作用下受到离心作用而向器壁靠拢并旋转，在圆盘周边吹进的空气流的作用下作向上运动，同时，在重力作用下，物料层上部的粒子往下滑动落入圆盘中心，落下的粒子重新受到圆盘的离心旋转作用，使物料不停地旋转运动而形成球形颗粒。黏合剂向物粒层斜面上部的表面定量喷雾，靠颗粒的激烈运动使表面均匀润湿，并使散布的药粉或辅料均匀附着在颗粒表面层层包裹，如此反复操作可得所需大小的球粒。调整圆盘周边上升的气流温度可对颗粒进行干燥。

2）影响离心制粒的因素：离心制粒影响因素较多，大体上可分为两类：一类是处方因素，如黏合剂的类型和用量、各种成分的量、溶解度及粒度分布等；另一类是加工因素，如转盘转速、黏合剂加入速度等。

（4）流化喷雾制粒：又称一步制粒或沸腾制粒。

1）流化喷雾制粒的原理：是利用热气流使物料呈悬浮流化状，喷入的液体黏合剂使粉末聚结成颗粒，同时进行干燥的方法。

2）流化喷雾制粒的适用性：适用于黏性大、湿法制粒不易成形的物料和对湿、热敏感的物料制粒，不宜用于各成分比重差异太大的物料制粒。

3）流化喷雾制粒的操作：流化喷雾制粒机主要由容器、气体分布装置（如筛板等）、喷嘴、气

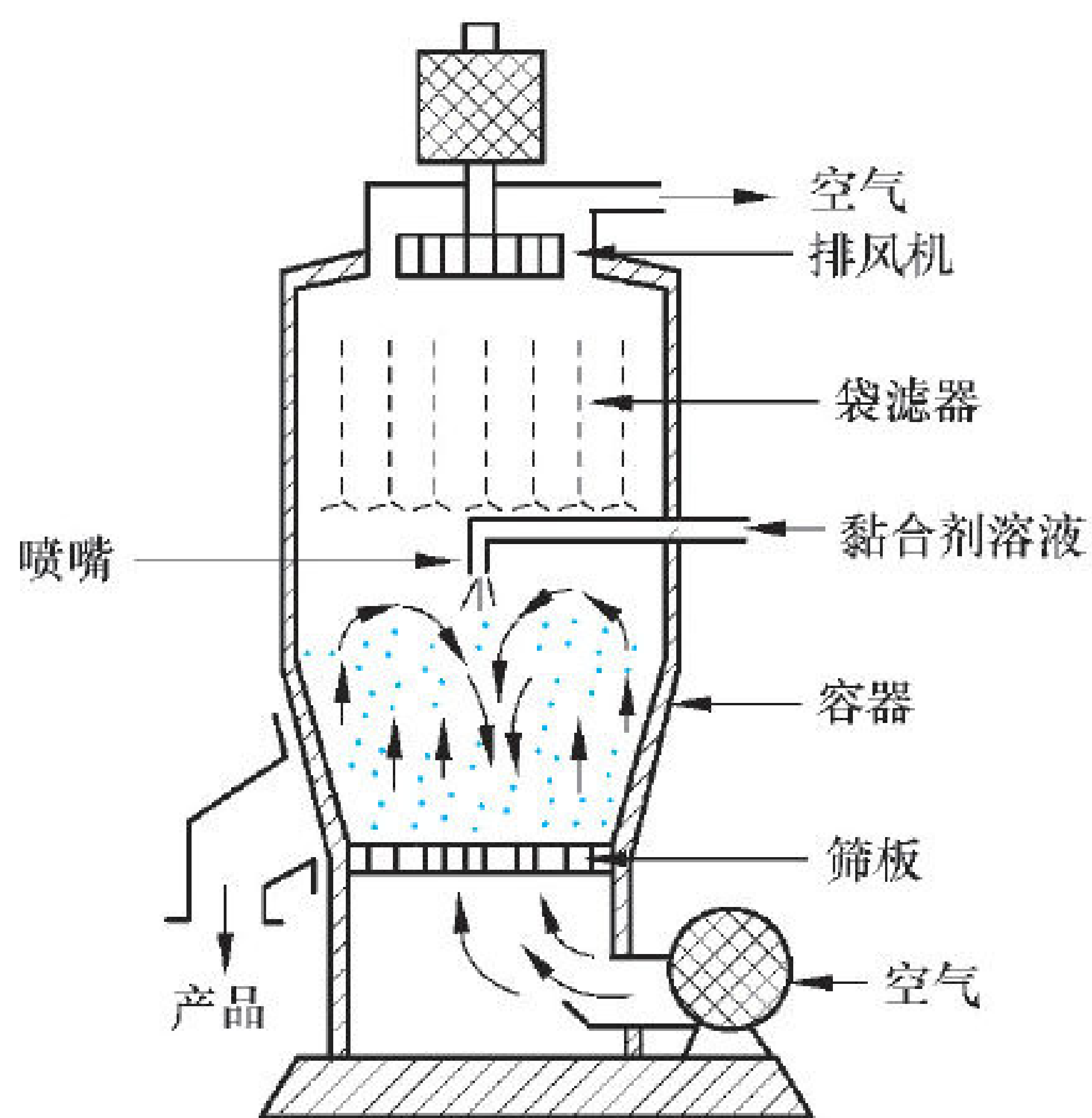


图 6-7　流化喷雾制粒机结构示意图

固分离装置（如袋滤器）、空气进口和出口、物料排出口组成，结构示意图如图 6-7 所示。操作时，把药物与辅料粉末装入容器中，从床层下部通过筛板吹入适宜温度的气流，使物料在流化状态下混合均匀，然后均匀喷入黏合剂液体，物料粉末靠黏合剂的架桥作用相互聚结成粒，经过反复的喷雾和干燥，当颗粒的大小符合要求时停止喷雾，形成的颗粒继续在床层内送热风干燥，出料即得。

流化床喷雾方式有 3 种，即顶喷、底喷和切线喷。通常顶喷多用于制粒，底喷多用于包衣，切喷多用于制备微丸。

4）影响流化喷雾制粒的因素：主要有原料的粒度、黏性强弱与亲疏水性大小、黏合剂的种类、浓度与用量、设备操作参数等。如黏合剂的喷雾量与喷雾速度、喷雾空气的压力会影响粉体粒子的结合速度、颗粒粒度的大小及均匀性；进风风量大小影响物料的流化状态、粉粒的分散性、干燥的快慢；进风温度影响颗粒的大小、松紧程度、物料表面的润湿与干燥程度等。总之，影响流化制粒效果的因素较多，生产过程中需要综合考虑各个方面的因素，找出最佳操作参数，制得符合要求的颗粒。

5）流化床制粒的特点：① 在一台设备内进行混合、制粒、干燥，甚至是包衣等操作，简化工艺、节约时间、劳动强度低，生产效率高；② 辅料用量少，颗粒疏松多孔，粒度均匀、流动性好，颗粒间色差小，压缩成形性好；③ 制粒过程在密闭制粒机内完成，生产过程不易被污染。

2. 干法制粒

（1）干法制粒的操作：干法制粒是指在不用润湿剂或液态黏合剂的条件下，将药物粉末与辅料混匀直接压缩成较大片剂或片状物后，重新粉碎成所需大小颗粒的制粒方法。适用于热敏性物料、遇水易分解的药物以及容易压缩成形的物料的制粒。

（2）干法制粒的方法：干法制粒有重压法（压片法）和滚压法两种。

1）重压法：系将固体粉末首先在重型压片机上压实，制成直径为 20～25mm 的胚片，然后再粉碎成所需大小的颗粒。滚压法系利用转速相同的两个滚动圆筒之间的缝隙，将药物粉末滚压成片状物，然后再通过颗粒机粉碎制成一定大小颗粒的方法。

2）滚压法：滚压型干法制粒机由料斗、螺旋加料器、压轮、粉碎轮、振荡筛及真空除气系统、颗粒容器等辅助系统组成（图 6-8）。将原料粉末加入料斗中，螺旋加料器连续地将原料筛送至一对圆柱表面具有条形花纹的压轮中压缩，由压轮连续压出的薄片落入料斗，被粗碎轮破碎成块状物，然后依次进入中碎轮和细碎轮，破碎成粒度适宜的颗粒，最后经振荡筛进行整粒，粗粒重新进入粗碎轮继续粉碎，筛出的细粉返回料斗重新制粒。

（3）干法制粒的特点：① 干法制粒时物料需具有一定的黏性，通常可加入干黏合剂如甲基纤维素、羟丙甲基纤维素等；② 制粒过程不受溶剂和温度的影响，工艺简单、省工省时，操作过程可全部实现自动化；③ 设备结构复杂，转动部件多，维修护理工作量大，造价较高；④ 应注意由于压缩引起的晶型转变及活性降低等问题。

（三）干燥

干燥系利用热能将湿物料中的湿分（水分或其他溶剂）汽化，并借助气流带走汽化的湿分，获得干燥物品的工艺过程。湿颗粒放置过久易结块或变形，应迅速干燥。干燥温度一般以 60～

80℃为宜；干燥时温度应逐渐升高，否则颗粒的表面干燥过快，易结成一层硬壳而影响内部水分的蒸发；而且颗粒中的糖粉骤遇高温时能熔化，使颗粒变得坚硬。颗粒的干燥程度可通过测定含水量进行控制。

1. 干燥原理　干燥是利用热能使固体物料中的湿分从固相转移到气相中的固液分离过程，一般采用空气为干燥介质带走湿气，如图 6-9 所示，设物料表面温度为 t_w，湿物料表面的水蒸气分压为 p_w，紧贴在物料表面有一层气膜，气膜以外是热空气，温度为 t，水蒸气分压为 p。干燥时，空气经预热后温度 t 高于物料表面温度 t_w，热能从空气传递到物料表面，进行传热过程；湿物料受热，其表面产生的水蒸气分压 p_w 大于空气中的水蒸气分压 p，水蒸气从物料表面向空气中扩散，进行传质过程；这样，热空气不断地将热能传递给湿物料，湿物料中的水分不断地汽化到空气中，直至物料中所含水分达到该空气的平衡水分为止，完成干燥过程。

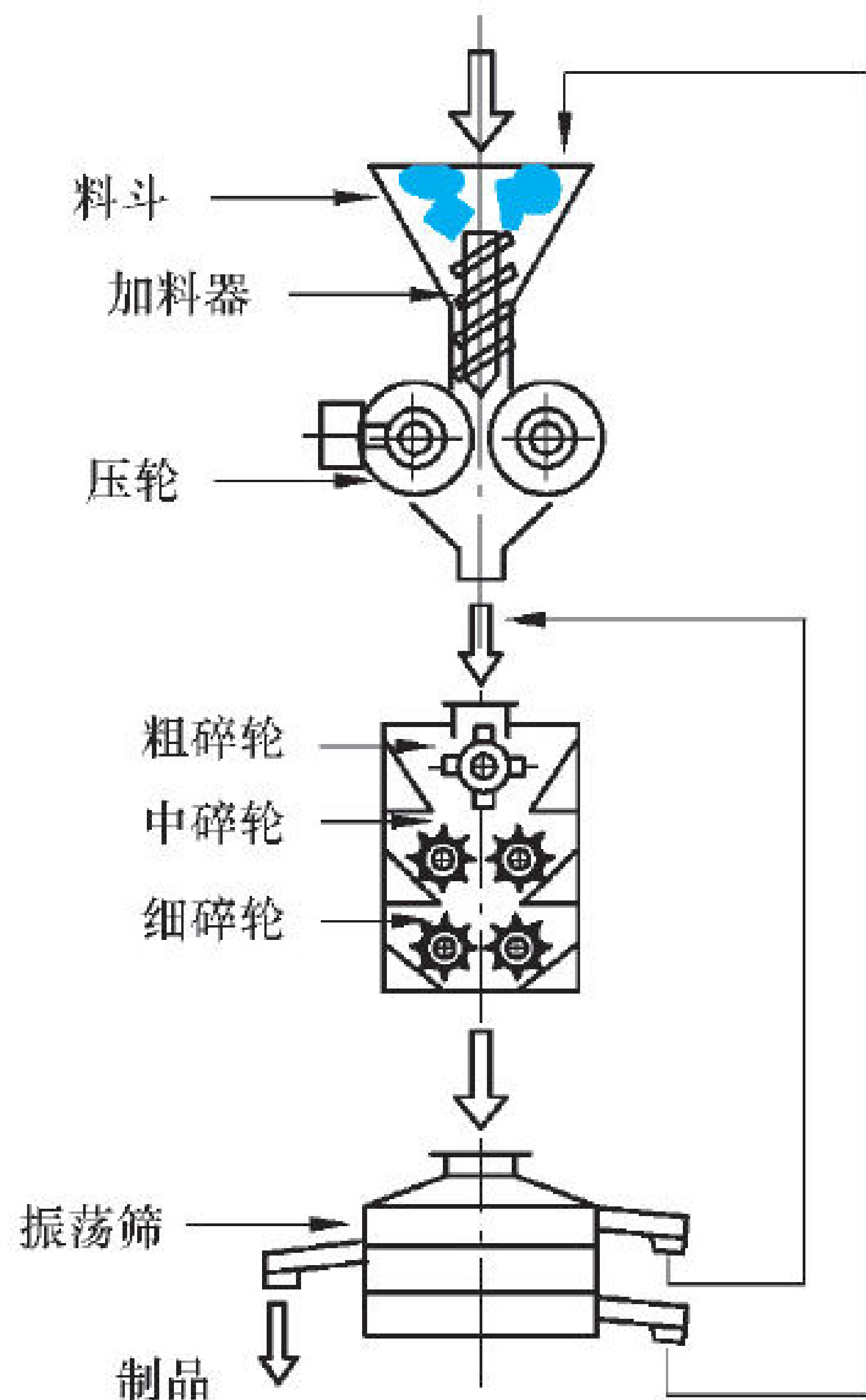


图 6-8　干法制粒机结构示意图

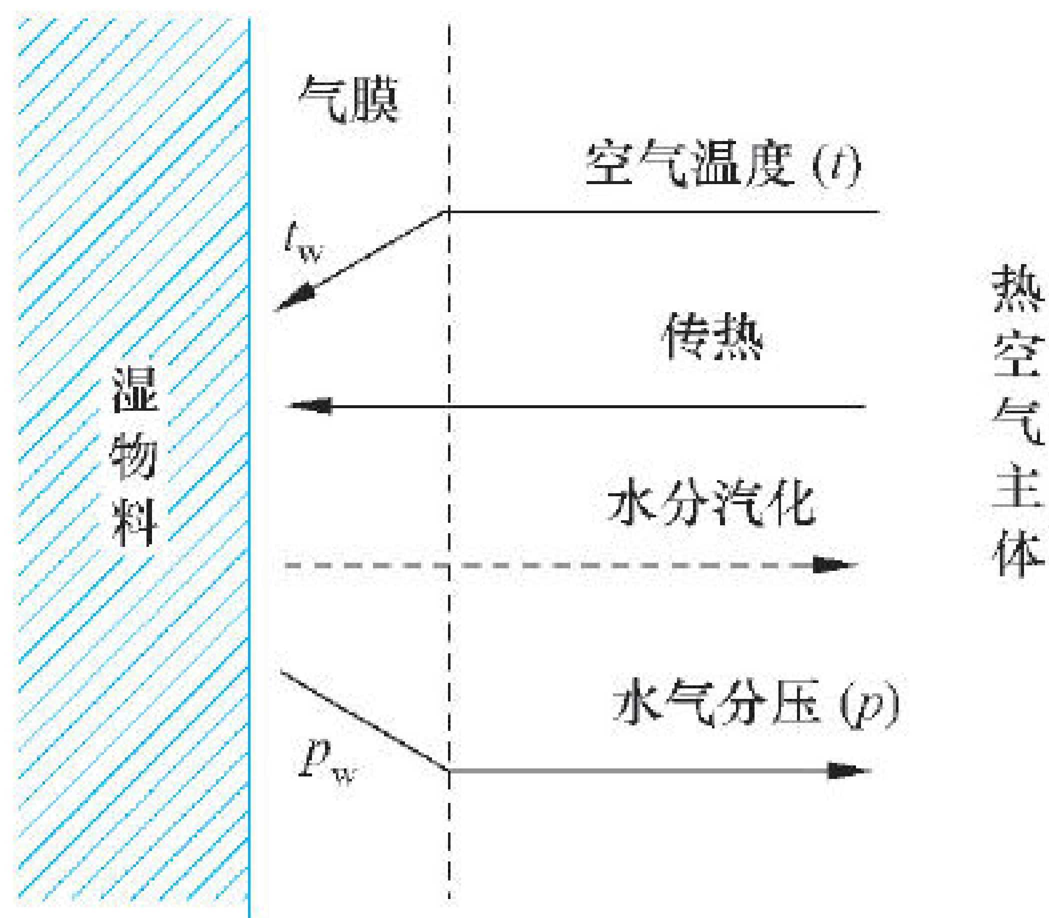


图 6-9　热空气与物料间的传热与传质过程

可见，干燥包括传热和传质两个过程，要使干燥过程能够进行，物料表面湿分的蒸气分压必须大于空气中湿分蒸气的分压，即必须采取一定措施使扩散动力（p_w-p）足够大：一是物料有足够高的温度，湿分才有足够高的蒸气压；二是要使空气不断流走，带走物料表面的湿分蒸气。

2. 物料中水分的性质　干燥过程中，根据物料与水分的结合方式和特征，可将物料中的水分分为结合水分和非结合水分；在恒定干燥操作条件下，根据物料中所含水分能否被除去，又可将物料中的水分分为自由水分与平衡水分（图 6-10）。

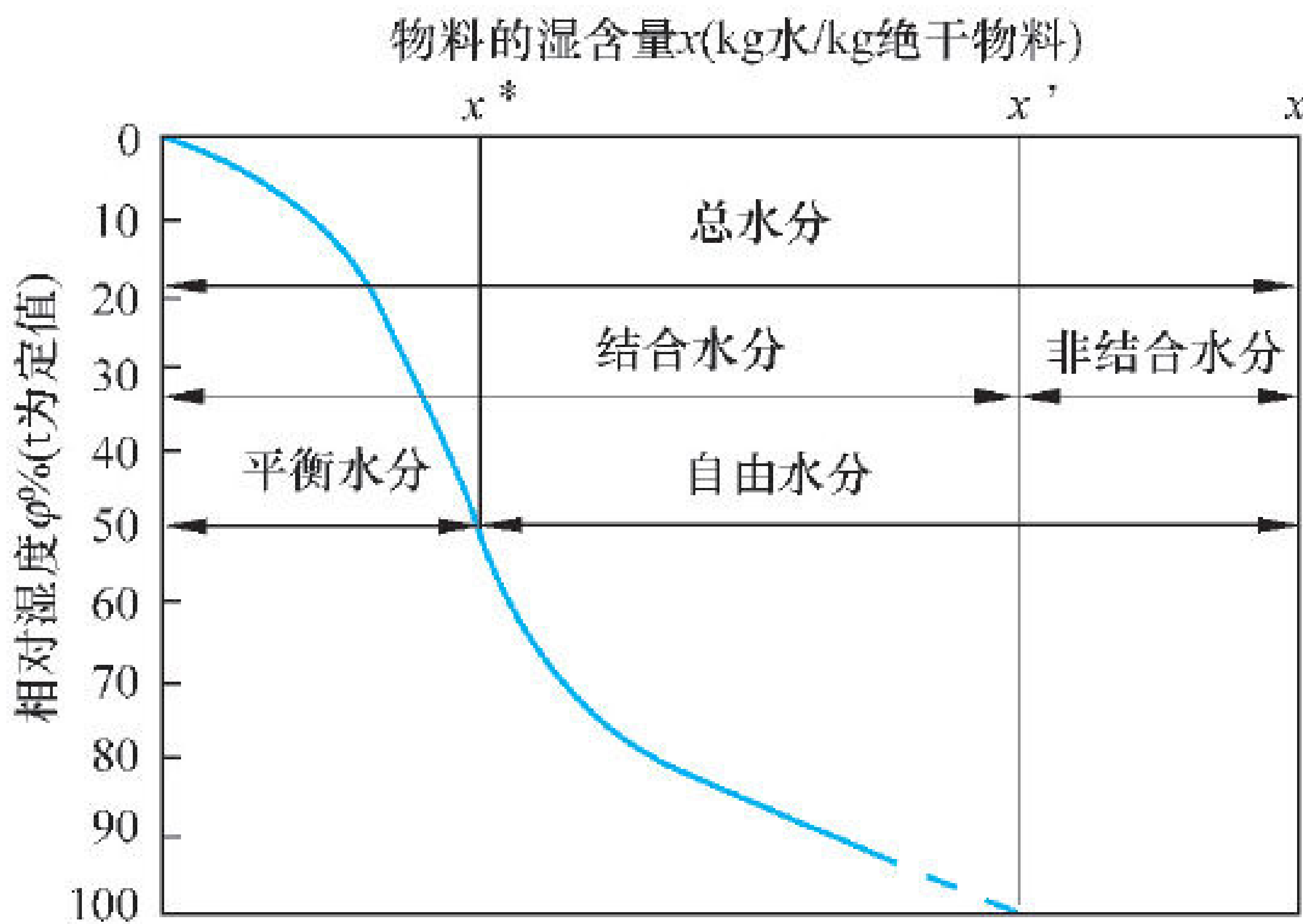


图 6-10　固体物料中所含水分关系图

x^*：平衡水分；$x-x^*$：自由水分

x'：结合水分；$x-x'$：非结合水分

（1）结合水分和非结合水分

1）结合水分：系指与物料之间藉化学力或物理化学力相互结合的水分，包括物料中的结晶水、吸附结合水分、毛细管结构中的水分等。结晶水与物料分子之间靠化学力结合，有准确的定量关系，干燥时不能除去；吸附结合水分与物料分子之间靠范德华力结合，无严格数量关系，一般的干燥方法只能除去部分吸附结合水分；当物料为多孔性、纤维状结构或呈粉状颗粒结构时，其中的水分受毛细管力的作用，干燥时可以除去一部分。

2）非结合水分：系指机械性附着于物料表面、存积于大孔隙内和颗粒堆积层中的水分，它们与物料之间的结合力弱，干燥时易于去除。结合水与非结合水取决于固体物料本身的性质，与干燥介质空气状态无关。

（2）自由水分与平衡水分

1）自由水分：系指在干燥过程中，物料中能够被除去的水分，自由水分包括物料中的全部非结合水分和部分结合水分。

2）平衡水分：系指在恒定环境条件下，物料与环境中的水分交换达到平衡状态时物料中所含的水分，是指在干燥条件下，物料中不可除去的水分，属于物料中的结合水分。

自由水分与平衡水分不仅与物料的特性有关，而且与干燥介质的状态有关。同一干燥条件下，不同物料的平衡曲线不同；同一种物料，空气温度 t 和相对湿度 RH 不同，自由水分与平衡水分值也不相同。

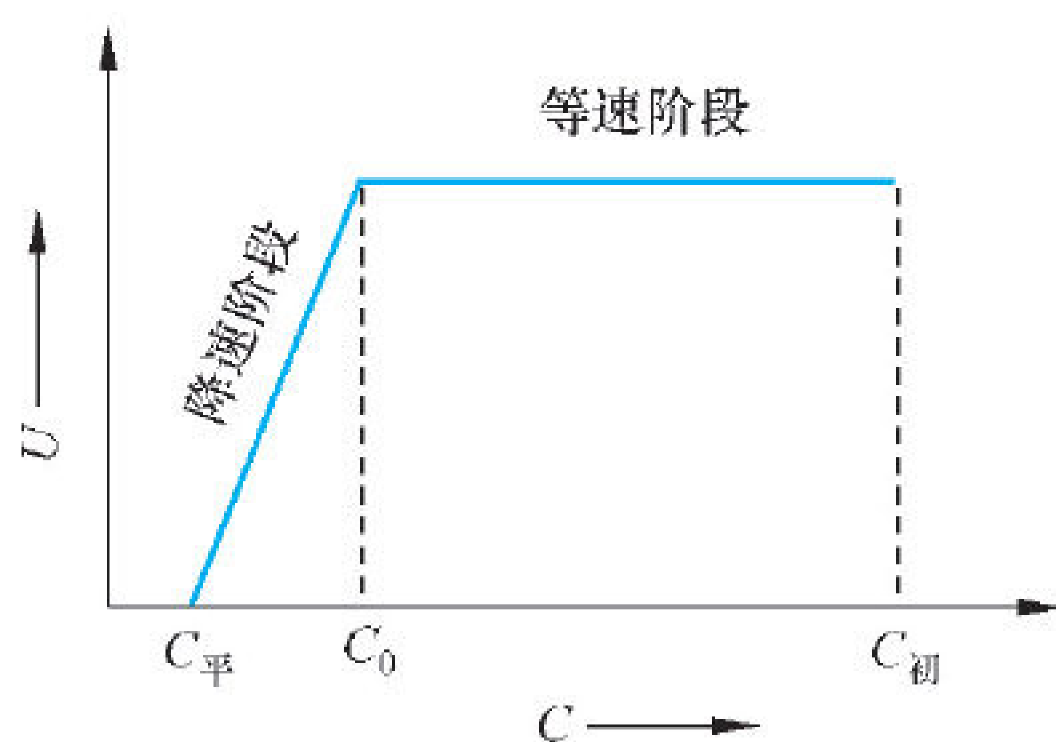


图 6-11　干燥速度曲线

3. 干燥速度　单位时间、单位干燥面积上汽化的水分量即为干燥速度。物料干燥过程包括物料中的水分从内部向物料表面不断扩散和物料表面的水分汽化两个环节。因此干燥速度由物料中水分的内部扩散速度和表面汽化速度所决定。干燥速度曲线表明：干燥过程分为等速阶段和降速阶段（图 6-11）。

由等速与降速阶段的交点所引直线交于物料湿含量轴即 C_0 点，降速阶段与物料湿含量轴的交点为 $C_{平}$，即平衡水分。可见，物料湿含量大于 C_0 时，干燥过程属于等速阶段；当物料湿含量小于 C_0 时，干燥过程属于降速阶段。

（1）等速阶段：在干燥的初期，物料中水分较多，物料表面水分气化时，内部的水分能够及时扩散出来进行补充，此时干燥速度取决于物料表面水分的气化速度。等速阶段干燥速度与物料湿含量无关；提高加热的温度和空气的流速、降低干燥环境中空气中的湿度可加快等速干燥阶段。

（2）降速阶段：当等速干燥进行到一定程度（C_0）时，物料内部水分减少，使内部水分向物料表面扩散不能满足表面水分的汽化，同时物料表面逐渐变得干燥，水分从内至外的阻力加大，干燥速度逐渐降低。降速阶段干燥速度近似地与物料湿含量成正比。内部水分的扩散速度主要取决于物料的结构性质、形态、厚度、大小等。提高物料的温度、改善物料的分散程度可提高降速过程。

4. 干燥方法　一般按供热方式分传导干燥（热能通过传热壁面加热物料，干燥介质与湿物料不接触）、对流干燥（干燥介质与湿物料接触，将热能传递给物料，湿分被介质带走）、辐射干燥（电磁波、红外线由辐射器发射到物料表面，被物料吸收转化为热能，使湿分汽化，被空气带走）和介电干燥（利用高频电场交变作用，极性分子及离子产生偶极子转动和离子传导，将辐射能转换为热能，湿分汽化，被空气带走）4 类。

5. 干燥设备　常用的有常压箱式干燥、真空干燥、沸腾干燥、微波干燥及红外线干燥等。

(1) 常压箱式干燥：属于对流干燥，是在常压下，热的干燥气流通过湿物料的表面使水分汽化进行干燥的方法。

1) 适用性：广泛应用于对干燥没有特殊要求的物料的干燥。

2) 干燥原理：平流式箱式干燥器结构如图 6-12 所示，物料用料盘盛装，料盘逐层逐排摆放在搁架上。干燥介质为自然空气及部分循环热风，一般用蒸气或电作为热源，产生的热风沿着物料表面和烘盘底面水平流过，同时与湿物料进行热交换并带走汽化的湿气，传热传质后的热风在循环风机作用下，部分从排风口放出，同时由进风口补充部分湿度较低的新鲜空气，与部分循环的热风一起加热进行干燥循环。当物料湿含量达到工艺要求时停机出料。

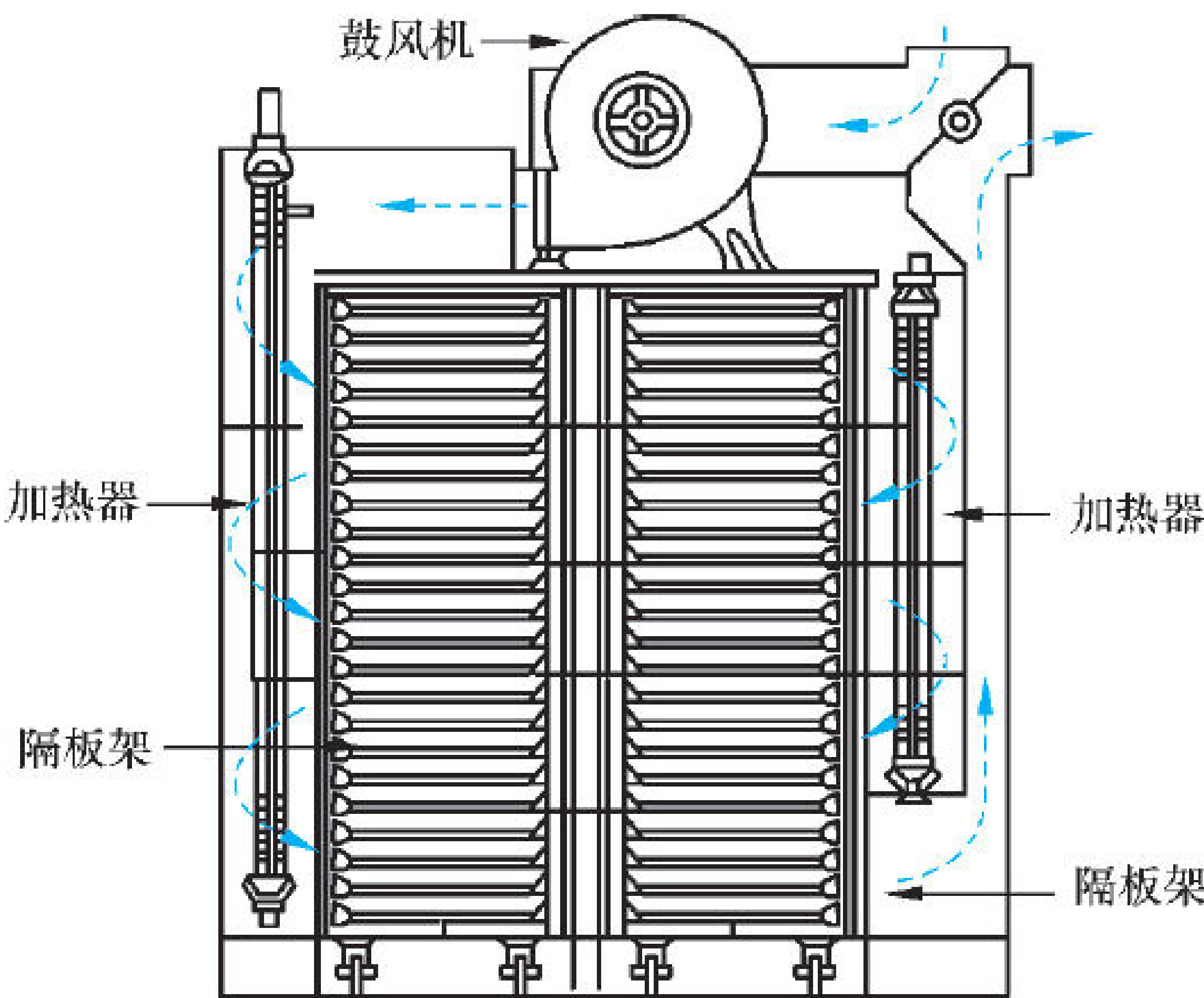


图 6-12　平流式箱式干燥器结构示意图

3) 常压箱式干燥器的特点：① 设备结构简单，投资少，操作方便，干燥后物料破损及粉尘少，适用性强；② 物料堆积，内部水分难以蒸发，干燥时间长，热效率低；③ 干燥时物料需翻动，劳动强度大。

(2) 真空干燥：真空干燥又称减压干燥，是在密闭容器中抽去空气减压而进行干燥的方法。

1) 适用性：适合于热敏性物料、高温下易氧化物料以及湿分蒸气必需回收的物料的干燥。

2) 干燥原理：真空干燥设备主要由干燥柜、真空泵、冷凝器与冷凝液收集器等组成（图 6-13）。将湿物料置浅盘内，放入干燥柜的搁板上，加热蒸气由蒸气入口进入，通入夹层搁板内，冷凝水自干燥箱下部出口流出。冷凝液收集器分为上下两部，上与冷凝器连接，并通过测口与真空泵相连接，上部与下部之间用导管与阀门相通。当蒸发干燥进行时，将阀门开启，冷凝液可直接流入收集器的下部，收集满后，关闭阀门使上下部隔离，打开放气阀恢复常压，冷凝液经冷凝水出口放出。

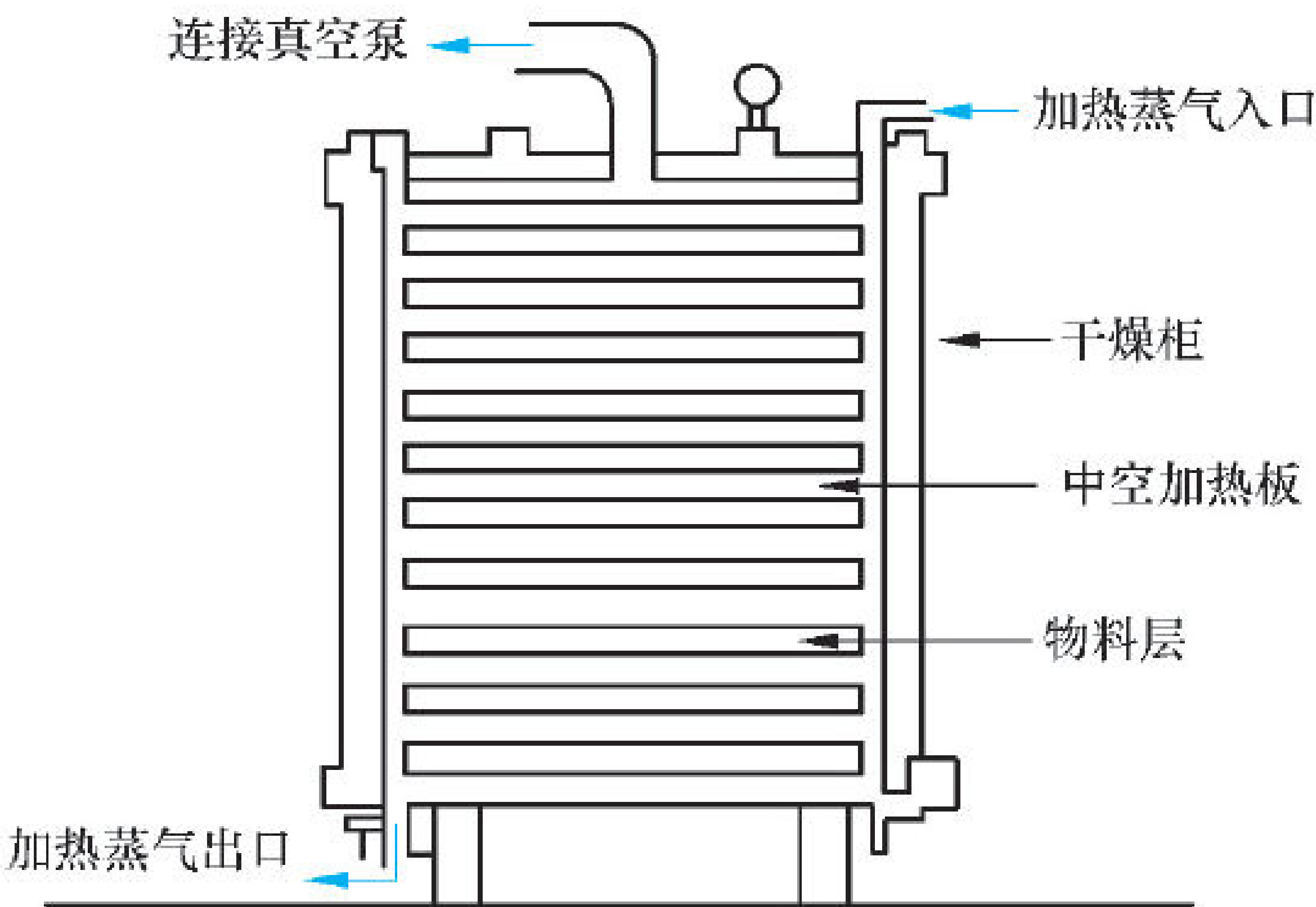


图 6-13　箱式真空干燥器结构示意图

3）真空干燥的特点：① 温度低，干燥速度快；② 密闭容器减少了物料与空气的接触机会，避免药物污染和氧化变质；③ 产品呈松脆海绵状，易于粉碎；④ 挥发性气体可回收利用；⑤ 生产能力低，间歇操作，劳动强度大。

（3）流化床干燥：又称沸腾干燥，属于对流干燥，系利用热空气流使湿物料悬浮，似“沸腾状”，热空气在湿物料间通过，在动态下与湿物料进行热交换，带走水气，达到干燥的方法。

1）适用性：适用于量大、颗粒状物料的干燥。

2）干燥原理：沸腾干燥设备的组成包括：沸腾干燥室、空气加热器、旋风分离器、细粉捕集器、排风机等（图 6-14）。湿物料由加料器送入干燥器内多孔气体分布板（筛板）上，空气经预热器加热后经气体分布器均布后以一定的速度进入干燥室内，使物料呈悬浮状上下翻动，热气流在湿颗粒间流过，带走水分，使湿物料得以干燥，由卸料口排出，废气由干燥器的顶部排出，经袋滤器或旋风分离器回收其中夹带的粉尘后排空。

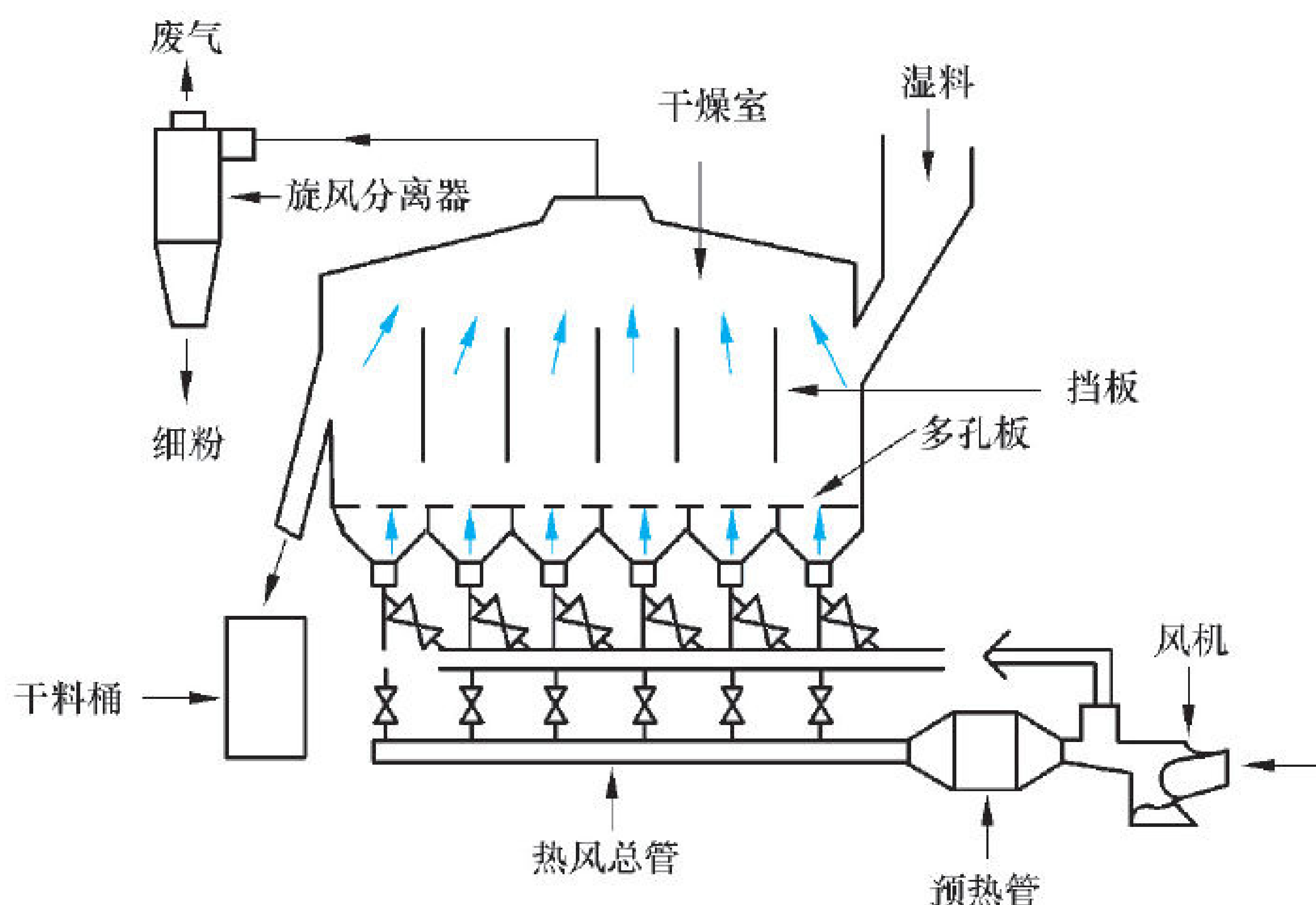


图 6-14　多室流化床干燥器结构示意图

3）流化床干燥的特点：① 颗粒与气流间的相对运动，接触面积大，强化了传热、传质过程，提高了干燥效率；② 流化床干燥器结构简单，操作方便，物料温度均匀，停留时间可任意调节，适宜于热敏性物料的干燥；③ 流化床干燥器不适宜于含水量高、易黏结成团的物料；④ 缺点是干颗粒中细粉比例较高，干燥室内不宜清洗。

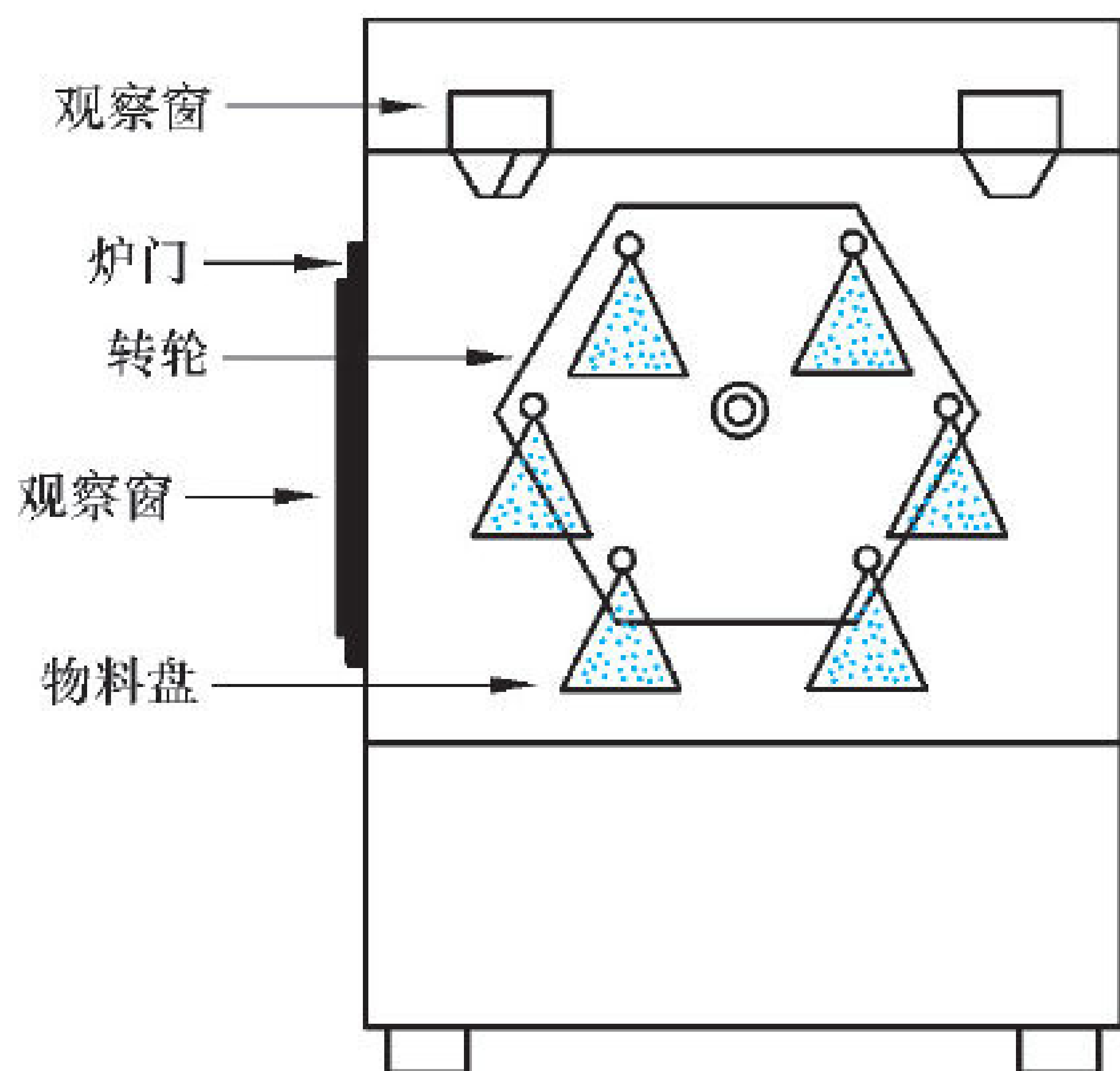


图 6-15　箱式微波干燥器结构示意图

（4）微波干燥：属于介电干燥，是以电磁波为热源，物料中的水分在高频交变电场中吸收能量后快速转动、碰撞和摩擦，使辐射能转变为热能，温度升高，水分汽化，物料被干燥的方法。制药工业微波干燥使用的频率一般为 2450MHz。

1）微波干燥设备的组成：包括微波发生器、波导装置、干燥器、冷却系统、排湿冷却装置、控制系统以及安全保护系统（图 6-15）。① 微波发生器将高压直流电源

所供给的电能转换为微波能；② 波导装置将微波无损耗地传输到微波干燥器中；③ 干燥器是物料与微波相互作用的空间，微波能转化为物料内能，使水分蒸发而干燥；④ 冷却系统主要对微波管腔体及阴极部分进行冷却，有风冷与水冷等；⑤ 排湿冷却装置用于排出水蒸气，通风冷却；⑥ 控制系统包括调整输出功率、输送速度、排湿冷却装置等参数；⑦ 安全保护系统采用金属结构的电抗性微波漏能抑制器，连续式微波干燥器在机体的进口和出口设有吸收功率的水负载，以防止微波的泄漏。

2）干燥原理：微波发生器产生微波通过波导输送到微波加热器中，使物料在微波场的作用下被加热，微波遇到金属时全反射，遇到非金属可透射并被水分子吸收。湿物料处于微波高频电场内，水分子发生极化并沿着微波电场的方向排列，随高频交变电场方向的交互变化而转动，产生剧烈的碰撞和摩擦，使部分微波能转化为极性分子运动能，以热量的形式表现，使水分汽化而逸出，使物料干燥。

3）微波干燥的特点：① 物料本身为发热体，无需热传导过程，干燥速度快、时间短；② 物体各部位均匀渗透电磁波，内部和表面水分同时获得微波能，加热均匀，产品质量高；③ 不需预热、亦无余热，通过调整微波输出功率，物料的加热情况可以瞬间改变，便于自动化控制，提高生产效率；④ 微波干燥的同时具可低温杀菌，且无污染；⑤ 设备结构简单，易清洁；⑥ 缺点是设备投资大、耗电量大、生产成本高；对某些物料的稳定性会有影响；微波若泄漏对人体功能有不利影响。

（5）红外线干燥：属于辐射干燥，是利用红外线辐射器产生的电磁波被含水物料吸收后，直接转变为热能，使物料中水分气化而干燥的方法。通常远红外线（波长5.6～1000μm）干燥效果优于近红外线（波长 0.72～5.6μm）。

1）干燥原理：红外线干燥机组主要由红外辐射能发生器、干燥室、机械传动和电气系统等组成（图 6-16）。红外线辐射元件产生的电磁波在传布过程中遇到物体时，一部分被物体表面反射，另一部分进入物体内部被吸收。当红外线发射频率与物料中分子运动频率相匹配时引起分子的强烈振动和转动，彼此激烈碰撞和摩擦，产生热量，使水分汽化而干燥。

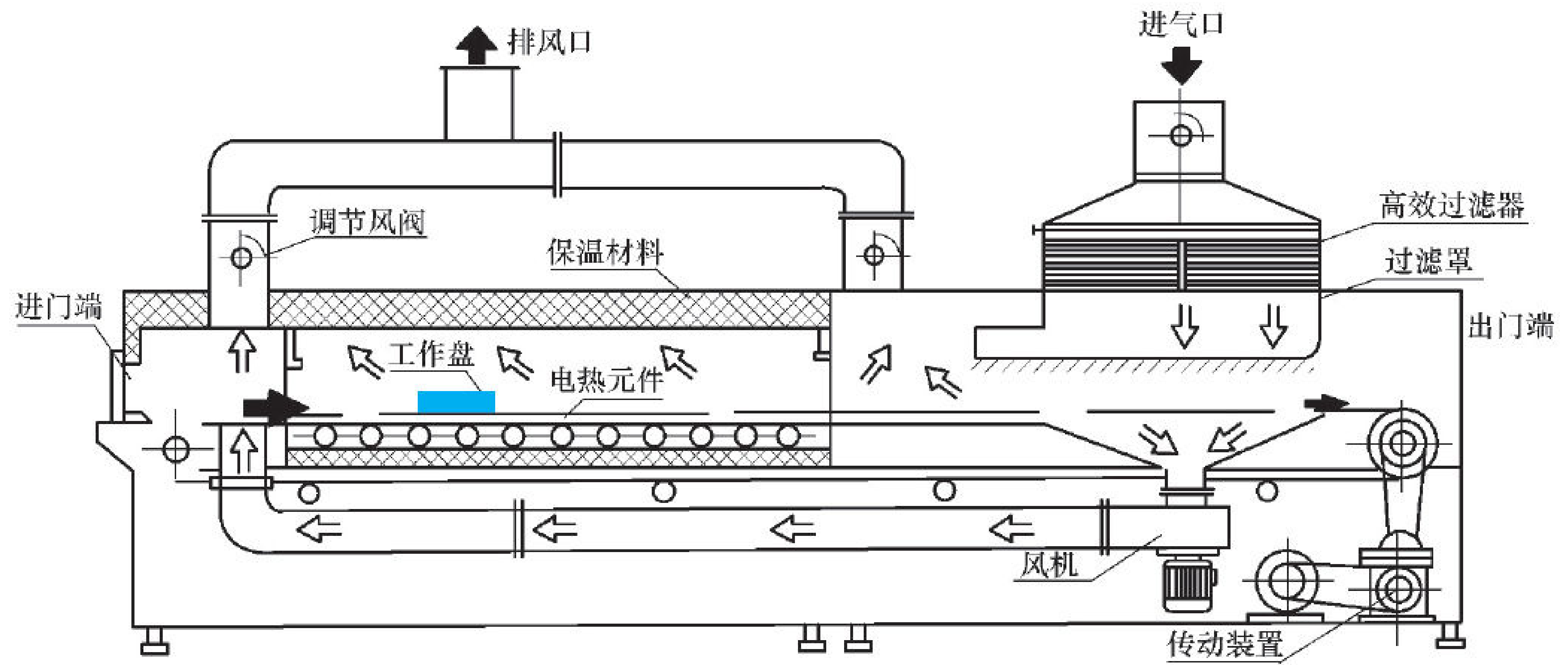


图 6-16　远红外隧道式干燥器结构示意图

2）红外线干燥的特点：① 蒸发水分的热能由物料吸收红外线辐射能后直接转变，不需加热干燥介质，能量利用率高，干燥速度比常压干燥快 2～3 倍；② 属于非接触干燥，物料表面和内部

同时吸收红外线，受热均匀，成品质量好；③瞬时启动或关闭而调控温度，操作方便，易于自动化；④红外线辐射穿透深度有限，只限于薄层物料的干燥。

（四）整粒与分装

1. 整粒 湿颗粒干燥后，常出现结块黏连等现象，一般用振荡筛进行整粒，使黏结的颗粒分散，得到大小均匀的颗粒。整粒所用振荡筛筛号与制粒时筛号一致或稍小一些。

颗粒剂处方中若含挥发性成分，一般宜溶于适量乙醇中，用雾化器均匀地喷洒在干燥的颗粒上，密封放置一定时间，等颗粒均匀吸收后进行包装。为提高挥发性成分的稳定性，也可将其用β-环糊精制成包合物加入到整粒后的颗粒中。

2. 分装 颗粒剂中多含有蔗糖，极易吸潮结块，甚至溶化，故应及时密封包装，并干燥贮藏。包装材料通常选用密封性能良好的铝塑、纸塑或复合膜材料，生产上常用自动颗粒包装机包装。

颗粒剂通常应置阴凉干燥处，避光贮藏。

四、颗粒剂的质量检查

1. 外观性状 颗粒剂应干燥，颗粒均匀，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象。

2. 粒度 除另有规定外，取供试品30g，称定重量，置药筛中，保持水平状态过筛，左右往返，边筛动边轻叩3min。不能通过一号筛与能通过五号筛的颗粒和细粉的总和不得过15%。

3. 干燥失重 除另有规定外，照《中国药典》(2010年版）二部附录Ⅷ L测定，于105℃干燥至恒重，含糖颗粒应在80℃减压干燥，减失重量不得过2.0%。

4. 溶化性 除另有规定外，可溶颗粒和泡腾颗粒照下述方法检查，溶化性应符合规定。

（1）可溶颗粒检查法：取供试品10g，加热水200ml，搅拌5min，可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊，但不得有异物。

（2）泡腾颗粒检查法：取单剂量包装的泡腾颗粒3袋，分别置盛有200ml水的烧杯中，水温为15～25℃，应迅速产生气体而呈泡腾状，5min内颗粒应完全分散或溶解在水中。

（3）混悬颗粒检查法：已规定检查溶出度或释放度的颗粒剂，可不进行溶化性检查。

5. 装量差异 单剂量包装的颗粒剂，取供试品10袋（瓶），除去包装，分别精密称定每袋（瓶）内容物的重量，求出每袋（瓶）内容物的装量与平均装量。每袋（瓶）装量与平均装量相比较；凡无含量测定的颗粒剂，每袋（瓶）装量应与标示量比较。按表6-1中规定，超出装量差异限度的颗粒剂不得多于2袋（瓶），并不得有1袋（瓶）超出装量差异限度1倍。

表6-1 单剂量包装的颗粒剂的装量差异限度

平均装量或标示装量	装量差异限度	平均装量或标示装量	装量差异限度
1.0g或1.0g以下	±10%	1.5g以上至6.0g	±7%
1.0g以上至1.5g	±8%	6.0g以上	±5%

凡规定检查含量均匀度的颗粒剂，一般不再进行装量差异的检查。

6. 装量 多剂量包装的颗粒剂，按照最低装量检查法［《中国药典》（2010年版）二部附录Ⅹ F]检查，应符合规定。

除另有规定外，取供试品5个（50g以上者3个），除去外盖和标签，容器外壁用适宜的方法清洁并干燥，分别精密称定重量，除去内容物，容器用适宜的溶剂洗净并干燥，再分别精密称定

空容器的重量，求出每个容器内容物的装量与平均装量，应符合表 6-2 中规定。如有 1 个容器装量不符合规定，则另取 5 个（50g 以上者 3 个）复试，应全部符合规定。

表 6-2　最低装量差异限度

标示装量	固体制剂	
	平均装量	每个容器装量
20g 以下	不少于标示装量	不少于标示装量的 93%
20g 至 50g	不少于标示装量	不少于标示装量的 95%
50g 以上	不少于标示装量	不少于标示装量的 97%

7. 微生物限度　除另有规定外，按照《中国药典》（2010 年版）二部附录ⅪJ 微生物限度检查法检查，应符合规定。

五、处方举例

例 6-1：布洛芬颗粒

【处方】 布洛芬　2000g　糊精　7000g
羟丙甲基纤维素　500g　环己基氨基磺酸钠　500g

【制法】 ①将糊精、羟丙甲基纤维素和环己基氨基磺酸钠粉碎后过 120 目筛；②布洛芬直接过 120 目筛，用三维混合机混合 40min；③然后用纯化水制软材，过 16 目筛制粒，真空干燥；④14目筛整粒，分装，即得。

【用途】解热镇痛药。

【注解】 ①选择颗粒剂，儿童服用方便，且具有快速退热效果，给药 0.5h 后产生显著的解热作用，体温逐渐下降，3h 后降至正常，降温速度平稳；②环己基氨基磺酸钠为矫味剂。

例 6-2：维生素 C 泡腾颗粒

【处方】 酸料配方：维生素 C　2000g　枸橼酸　14478.8g
柠檬黄　0.33g　纯化水　143ml
95%乙醇　179ml
碱料配方：碳酸氢钠　12369.5g　糖粉　117260g
糖精钠　157.3g　柠檬黄　2.6g
纯化水　2145g　食用香精　85.8g

【制法】 ①酸料配制：将枸橼酸磨成细粉，于 60℃下干燥 5h，按处方量分别称取维生素 C、枸橼酸细粉，混合均匀，加入柠檬黄乙醇溶液，混合均匀，制粒，于 58℃干燥 3h，得酸料，测定含量和水分，合格后备用；②碱料配制：分别称取碳酸氢钠、糖粉，混合均匀，加入柠檬黄、糖精钠水溶液以及食用香精，混合至色泽均匀，制粒，于 65℃干燥 5h，得碱料，测定含量和水分，合格后备用；③酸、碱料混合：取已制备好的酸料、碱料混合均匀，测定含量和水分，合格后用复合膜按每袋 15g 包装，即得。

【用途】 用于维生素 C 缺乏症和多种疾病的辅助治疗。

【注解】 ①维生素 C 本身具有弱酸性，酸性与枸橼酸相当，故在制粒时不得与碳酸氢钠配伍；②制备过程中会出现色差，采用湿法制粒可较好地解决，但酸料、碱料两相中所加色素不可平分，酸料中色素约占 38.5%，碱料中约占 61.5%。

学习重点

颗粒剂系药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状固体制剂，粒度范围为不能通过1号筛与能通过5号筛的总和不得超过供试量的15%，供口服使用。颗粒剂按溶解性能不同分为可溶颗粒、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒6类。颗粒剂的制备方法一般有湿法制粒和干法制粒两大类，湿法制粒适用于对湿热稳定的药物，不适用于热敏性、湿敏性、极易溶物料制粒；干法制粒适用于大部分干粉物料、热敏性物料、遇水易分解的药物以及容易压缩成形的物料。颗粒剂的质量检查项目主要有外观、粒度、干燥失重、溶化性、装量差异等。

思 考 题

1. 湿法制粒常用的方法有哪些？各有什么特点？
2. 简述湿法制粒的工艺流程及关键环节。
3. 流化床干燥的特点有哪些？
4. 干燥的原理是什么？影响因素有哪些？

（韩　丽　曾爱国）

第7章 胶囊剂

学习要求

1. 掌握胶囊剂的概念、硬胶囊剂和软胶囊剂的制备方法。
2. 熟悉胶囊剂的特点、质量要求。
3. 了解肠溶胶囊剂的概念和制备方法。

一、概述

1. 胶囊剂的概念 胶囊剂（capsules）系将药物或药物与适宜的辅料填装于空心硬质胶囊或密封于弹性软质胶囊中而制成的固体制剂，主要供口服用。

胶囊剂是为了改善服药方法而发展起来的一种剂型。1840年软胶囊制造技术在巴黎获得专利，1846年两节式硬胶囊制造技术在法国获得专利，1872年第一台胶囊制造填充机在法国诞生。随着电子及机械工业的发展，特别是自动胶囊填充机的问世，使胶囊剂取得了较大的发展，品种、数量及产量快速增长，目前已成为使用最为广泛的口服剂型之一。

2. 胶囊剂的分类 胶囊剂根据溶解和释药特性通常分为硬胶囊剂、软胶囊剂、肠溶胶囊剂、缓释胶囊剂和控释胶囊剂五大类。

（1）硬胶囊剂：系将药物或药物与适应辅料制成粉末、颗粒、小丸、小片等充填于空心硬质胶囊中制成的胶囊剂。空心硬质胶囊一般呈圆筒形，由上下配套的两节紧密套合而成，质地坚硬而具弹性。

（2）软胶囊剂：亦称胶丸，系将一定量的液体药物直接包封，或将固体药物溶解或分散在适宜的赋形剂中制成溶液、混悬液、乳状液或半固体，采用滴制法或压制法密封于球形、椭圆形或其他形状的软质囊材中制成的胶囊剂，其主要特点是可塑性强、弹性大。

（3）肠溶胶囊剂：指不溶于胃液，但能在肠液中崩解、溶化、释放的硬胶囊或软胶囊，其囊壳经肠溶材料包衣或用其他适宜方法加工而成，不溶于胃液而能溶于肠液。

（4）缓释胶囊剂：指在规定的释放介质中缓慢地非恒速释放药物的胶囊剂。

（5）控释胶囊剂：指在规定的释放介质中缓慢地恒速释放药物的胶囊剂。

3. 胶囊剂的特点

（1）可掩盖药物的不良嗅味：如氯霉素、鱼肝油等制成胶囊剂后便于服用。

（2）提高制剂稳定性：对光敏感的药物、对湿热不稳定的药物，如维生素、抗生素等，可装入不透光胶囊中，避开光线、空气、水分的影响。

（3）某些药物的生物利用度较丸剂、片剂高：胶囊剂中的药物通常为粉末、颗粒或液体状态，

与片剂、丸剂相比，制备时不加黏合剂和压力，一般服用后3～10min即可崩解释放药物，在胃肠道吸收快。

(4) 可弥补其他固体剂型的不足：含油量高的药物或液态药物难以制成丸剂、片剂等，可制成软胶囊剂，以个数计量，方便服用。

(5) 可延缓药物的释放和定位释药：将药物制成颗粒或小丸，用不同释放速度的材料包衣或制成微囊，按一定比例混匀装入胶囊，可以达到延效目的，如康泰克胶囊；肠溶胶囊剂可将药物定位于小肠以供吸收；对在结肠段吸收较好的蛋白类、多肽类药物，可制成结肠靶向胶囊剂；亦可制成直肠或阴道给药的胶囊剂。

4. 对药物的要求　由于胶囊剂囊壳的主要材料为明胶，因此下列情况不宜制成胶囊剂：① 药物的水溶液或稀乙醇溶液，能使囊壳软化或溶解；② 易溶性药物，如氯化物、溴化物、碘化物等，可致局部浓度过高而刺激胃黏膜；③ 易风化药物，可使囊壳软化；④ 吸湿性强的药物，易导致囊壳干燥而变脆。

二、胶囊剂的制备

(一) 硬胶囊剂的制备

1. 硬胶囊剂制备的工艺流程　如图7-1所示。

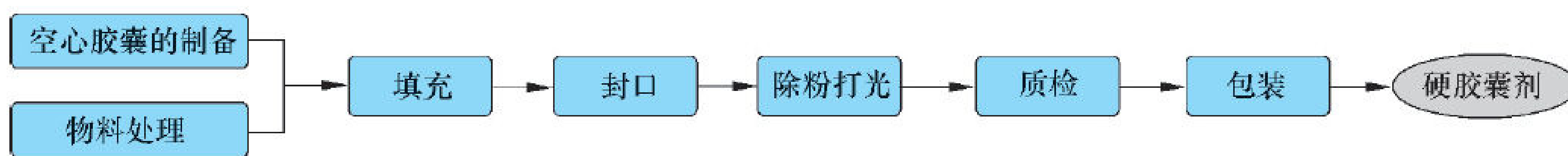


图7-1　制备硬胶囊剂的工艺流程

2. 空心胶囊的制备

(1) 空心胶囊的组成

1) 囊材：明胶是制备空心胶囊的主要原料，为动物的皮、骨、腱与韧带中胶原蛋白不完全酸水解、碱水解或酶降解后纯化制得，应符合《中国药典》(2010年版)二部胶囊用明胶的相关规定。

明胶原料来源不同，物理性质有较大差异。以骨骼为原料制成的骨明胶质地坚硬、性脆、透明度差；以猪皮为原料制成的猪皮明胶富有可塑性，透明度好；为兼顾囊壳的强度和塑性，一般采用骨、皮混合胶较为理想。酸法处理制得的明胶称为A型明胶，等电点pH值为7～9，碱法处理制得的明胶称为B型明胶，等电点pH值为4.7～5.2，两种水解类型明胶对空心胶囊的性质无明显影响。

2) 其他附加剂：除明胶外，空心胶囊组成中一般还包括增塑剂、增稠剂、遮光剂、着色剂、防腐剂等。① 增塑剂：明胶易吸湿，也易脱水，为增加空心胶囊的韧性与可塑性，一般需加入一定量的增塑剂，如甘油、山梨醇、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素等；② 增稠剂：为减小蘸胶后明胶的流动性，可加入增稠剂琼脂，增强胶液的胶冻力；③ 遮光剂：为保护光敏性药物，可加入遮光剂二氧化钛，制成不透光空心胶囊；④ 着色剂：为了美观和易于识别，可加入食用色素等着色剂；⑤ 防腐剂：为防止霉变，常加入对羟基苯甲酸酯类防腐剂；⑥ 为更好成形、增加光泽，还可加入少量表面活性剂，如十二烷基硫酸钠。

(2) 空心胶囊的制备工艺：目前空心胶囊均可由自动化生产线完成，生产环境洁净度应达10000级，温度10～25℃，相对湿度35%～45%。为便于区别，可在空心胶囊上用食用油墨印字。

空心胶囊由囊身和囊帽组成，通常采用栓模法制备，主要工艺流程为：



图 7-2 制备空心胶囊的工艺流程

1）溶胶：称取明胶加水浸泡，使其充分吸水膨胀，移至夹层配液锅中，加入定量的纯化水、增塑剂、防腐剂、着色剂等，加热使溶化成均匀的胶液，过滤，保温静置，除去液面上的泡沫，备用。

2）蘸胶制坯：将胶囊模杆用适量麻油或液状石蜡润滑，浸入胶液数秒钟，提出液面，翻转模板数次使胶液均匀冷却胶化。囊壁的厚度取决于模杆伸入胶液的次数，囊帽、囊体分别成形。

3）干燥：一般采用热空气干燥，温度为 30～35℃，干燥时间一般为 30～40min。

4）拔壳：用拔壳钳拔下囊坯。

5）切割：用切割机将囊坯切割成规定的长度，最后进行套合整理。

（3）空心胶囊的规格和质量：空心胶囊共有 8 个规格，由大到小依次为 000、00、0、1、2、3、4、5 号（囊号与容积见表 7-1），常用 0～2 号。

表 7-1 空心胶囊的囊号与容积

囊 号	000	00	0	1	2	3	4	5
容积（ml）	1.42	0.95	0.75	0.55	0.40	0.30	0.25	0.15

《中国药典》（2010 年版）二部对明胶空心胶囊、肠溶明胶空心胶囊的质量进行了规定，检查项目包括性状、鉴别以及松紧度、脆碎度、崩解时限、黏度、亚硫酸盐、羟苯酯类、氯乙醇、环氧乙烷、干燥失重、炽灼残渣、铬、重金属、微生物限度等，应符合相关要求。

3. 物料处理 硬胶囊中填充的物料，除特殊规定外，一般为混合均匀的细粉或颗粒。

（1）直接填充：若药物能满足硬胶囊剂的填充要求，可直接填充。

（2）加辅料填充：多数药物不能满足直接填充的要求，需加一定量的稀释剂、助流剂等辅料才能达到填充或临床用药的要求。常用的稀释剂有蔗糖、乳糖、淀粉、微晶纤维素等，助流剂有二氧化硅、硬脂酸镁、滑石粉等。

（3）其他形式填充：也可将药物与辅料混合制成颗粒后进行填充，以避免药物分层。近年来还有将药物制成小丸、小片、固体分散体、包合物、微囊、微球等进行填充，达到不同的释药要求。

4. 填充

（1）空心胶囊规格的选择：硬胶囊药物填充多用容积控制，药物密度、晶态、粒度大小不同，所占的容积亦不同。一般应先测定填充物料的堆密度，然后根据应装剂量计算物料的容积，通过试装选择空心胶囊大小。也可从空心胶囊号与装量的关系（图 7-3）中找到所需空心胶囊号。如某固体药粉拟

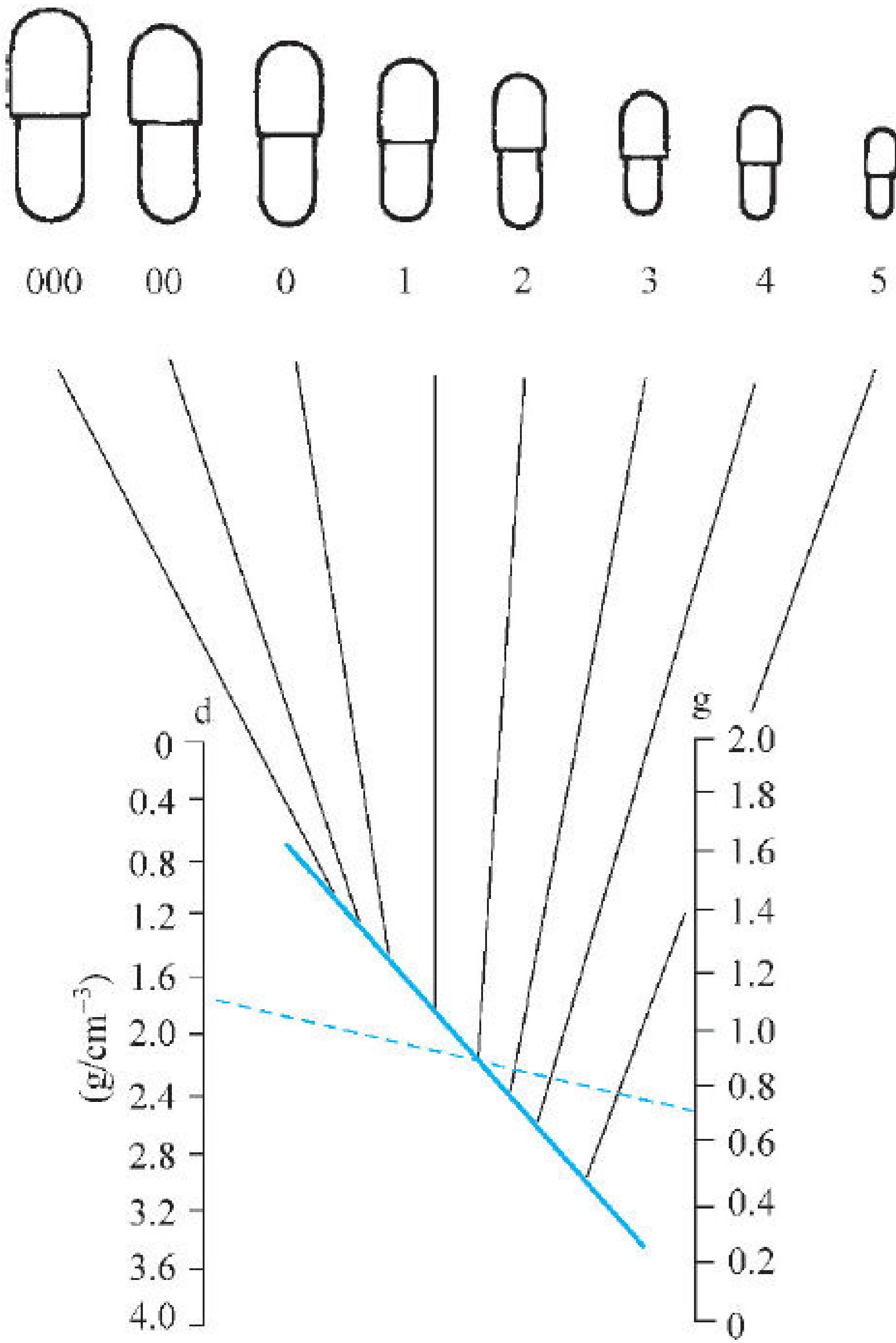


图 7-3 空心胶囊号码与装量的关系

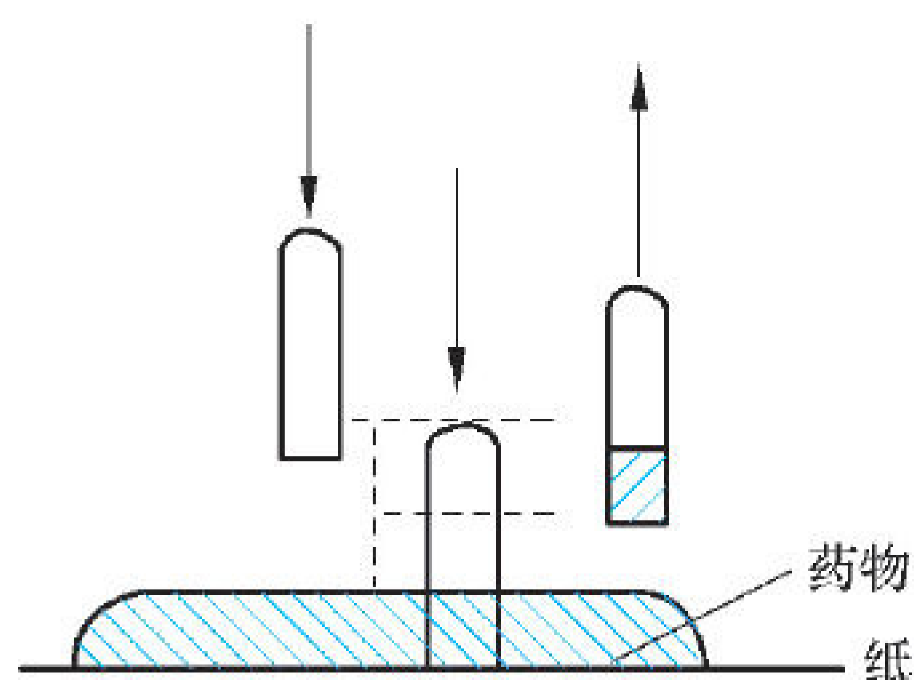


图 7-4 手工填充示意图

装 700mg·粒$^{-1}$胶囊，密度 1.8g·cm^{-3}，以此数据在图上密度与装量间作虚线，与图中实线的交叉点即为可选用的空胶囊号码，应选 2 号空心胶囊。

（2）药物的填充

1）手工填充：小量制备可用手工填充（图 7-4），先将药粉置洁净纸上或玻璃板上，铺成一层并压紧，厚度约为囊身高度的 1/3～1/4。然后手带指套持囊身，囊口向下插入药粉，使粉末嵌入囊身内，反复数次至囊身被填满，称重，如重量符合即可将囊帽套上，然后用灭菌的纱布包起轻加搓拭除去黏附的药粉。

2）分装器填充：为提高填充效率，可采用硬胶囊分装器填充（图 7-5），硬胶囊分装器的面板上具有比囊身直径稍大一些的无数圆孔。使用时将底板两侧活动槽向里移，使插板插入底板的插孔里，盖上面板；将囊身插入面板的模孔中，使囊口与面板保持齐平；然后将药粉撒布囊口上并手持分装器上下摇摆振荡，待药粉填满囊身后，扫出多余药粉，将两侧的活动槽向外移，使面板落在底板上将囊身顶出，套上囊帽，倒出硬胶囊，拭净即得。

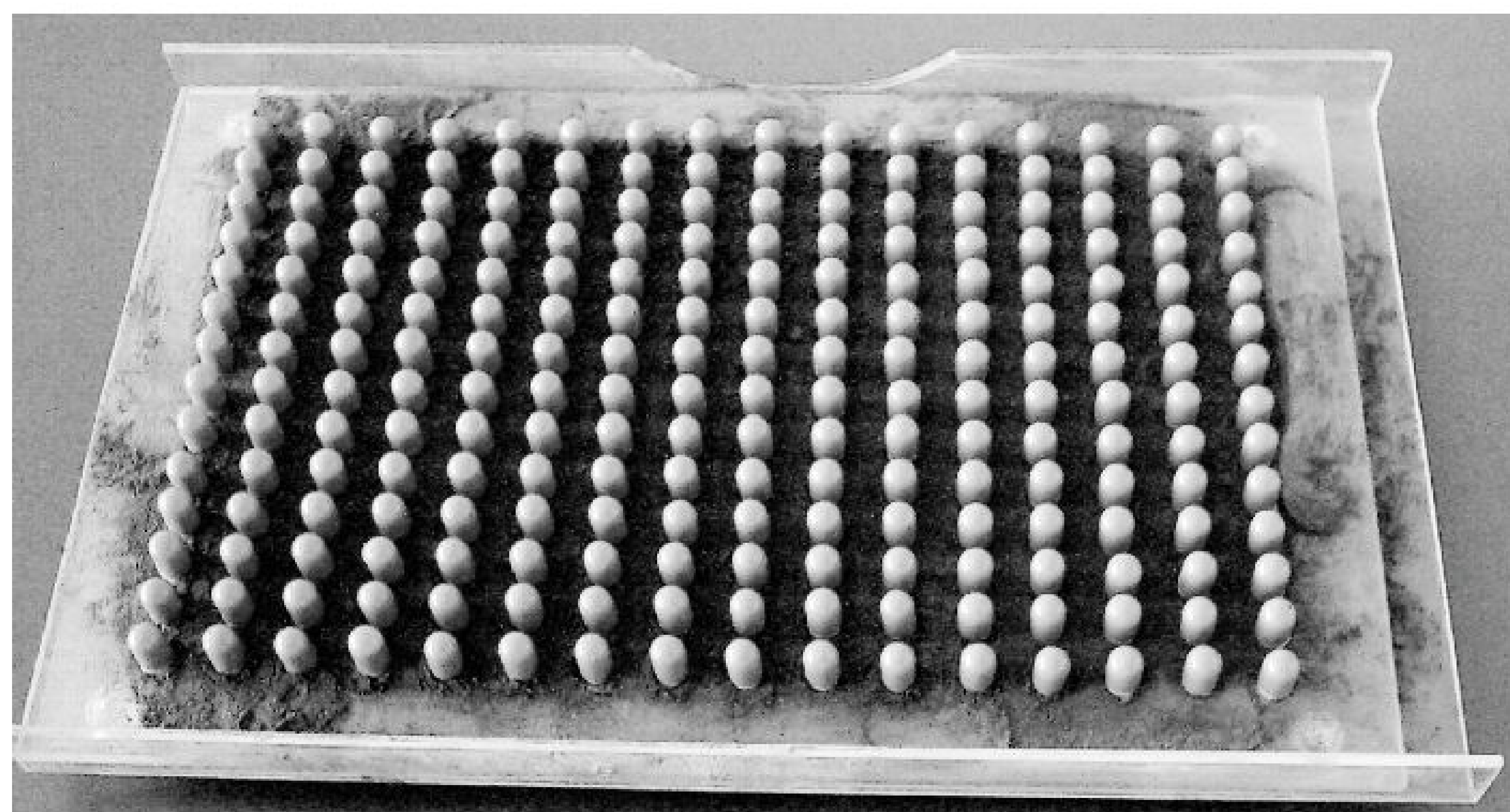


图 7-5 硬胶囊分装器示意图

3）全自动填充：大生产可采用全自动填充机，主要流程是：空胶囊供给→排列→校正方向→空胶囊帽体分开→药物填入→残品剔除→胶囊帽体套合→成品排出（图 7-6）。生产环境应控制温度 40℃以下、相对湿度 30%～40%，以保持空胶囊壳含水量。

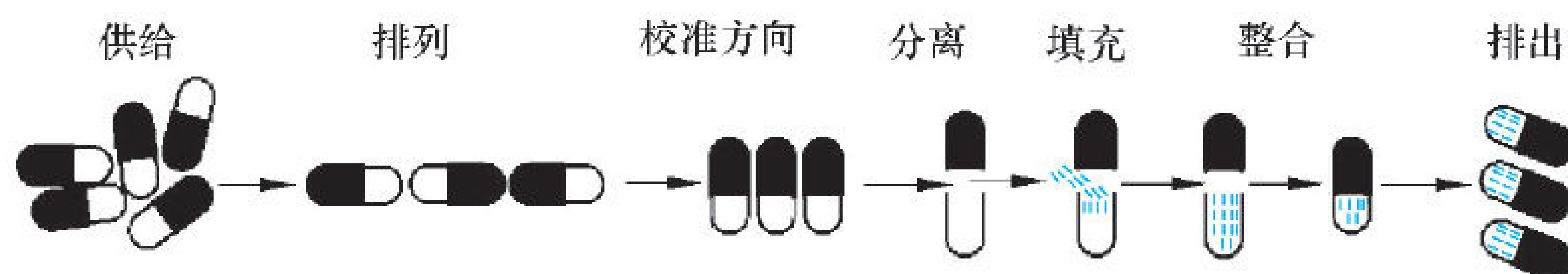


图 7-6 全自动胶囊填充操作流程示意图

药物填充方式分为 4 种类型（图 7-7）：(a) 为自由流入药粉；(b) 为用柱塞上下往复压进药粉；(c) 为螺旋钻压进药粉；(d) 为填充管内先将药粉压成单位量后再填充。从填充原理看，(a) 适用于具有较好流动性的药物，物料常需制粒；(b) 和 (c) 要求物料不分层即可；(d) 适用于聚集性较强的药物（如针状结晶）和易吸湿药物（如中药浸膏）。

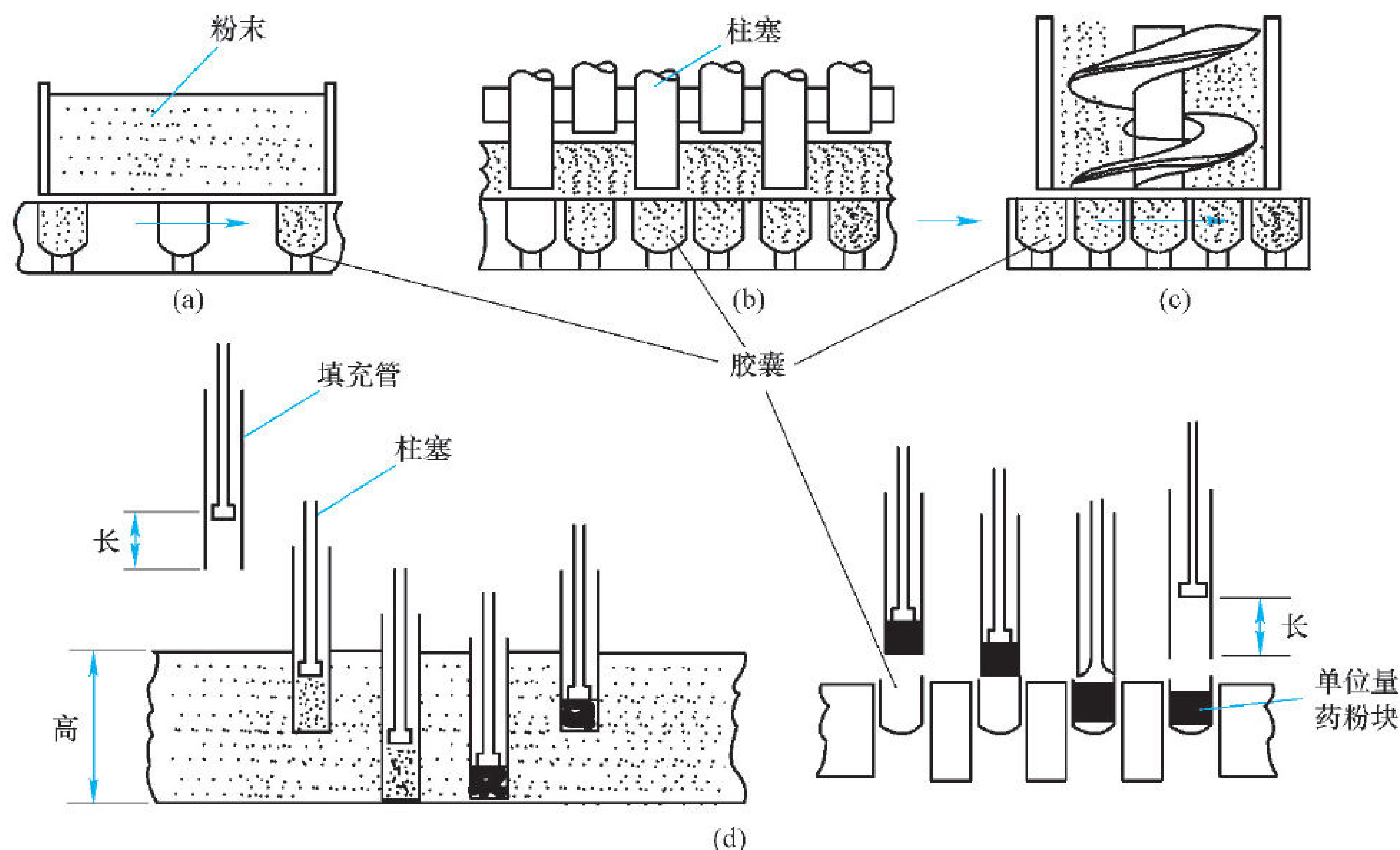


图 7-7 硬胶囊药物填充机类型

(a) 自由流入型；(b) 柱塞型；(c) 螺旋钻型；(d) 填充管型

5. 封口 目前多采用锁口型空胶囊，药物填充后，囊身囊帽套上即咬合锁口，药粉不易泄漏，空气也不易在缝间流通，有利于药物的保存。而非锁口型胶囊需封口，封口材料常用不同浓度的明胶液，如明胶∶水∶乙醇（1∶2∶2）的混合液等。

6. 除粉打光 硬胶囊剂封口后，必要时再进行除粉，将囊壳外粉末去除干净，再打光处理。

（二）软胶囊剂的制备

1. 软胶囊的囊材 软胶囊的囊材由明胶、增塑剂、水、附加剂（防腐剂、遮光剂、色素、芳香剂等）等组成，其弹性与明胶、增塑剂和水三者比例有关，通常干明胶∶干增塑剂∶水为 1∶0.4～0.6∶1。常用的增塑剂为甘油、山梨醇或二者的混合物，增塑剂用量过低，会造成囊壁过软，若过高，则使囊壁过硬。由于在软胶囊的制备和贮存过程中仅仅是水分的损失，因此，明胶与增塑剂的比例对软胶囊剂的制备及质量有着十分重要的影响。

2. 对填充物的要求 软胶囊囊材以明胶为主，可填充各种油类药物和对明胶性质无影响的液体药物、药物溶液或混悬液等。

（1）填充液体药物：由于明胶囊壳可吸水或脱水，因此，如药物是亲水的，可在药物中保留3%～5%的水分。但应注意：液体药物若含水量超过 5%或为水溶性、挥发性及小分子有机物，如乙醇、酮、酸、酯等，能使囊材软化或溶解；醛可使明胶变性；若药物为乳剂，则一般只能填充 W/O 型乳剂，O/W 型乳剂中乳剂会失水破坏，不宜制成软胶囊。液态药物 pH 值以 4.5～7.5 为宜，否则易使明胶水解而泄漏或变性影响崩解和溶出，可选用磷酸盐、乳酸盐等缓冲液调整。

（2）填充固体药物：药物粉末应至少过 80 目筛，混悬分散于油状介质如植物油或非油状介质如聚乙二醇 400 等。混悬液必要时可加入助悬剂，对于油状介质，助悬剂通常是 10%～30%的油蜡混合物，其组成为氢化大豆油 1 份、黄蜡 1 份、短链植物油（熔点 33～38℃）4 份；对于非油状介质，则常用 1%～15%聚乙二醇 4000 或聚乙二醇 6000。必要时可加入抗氧剂、表面活性剂来提高软胶囊剂的稳定性与生物利用度。

3. 软胶囊大小的选择 在保证填充药物达到治疗量的前提下，软胶囊的容积要求尽可能小，液体药物包囊时按剂量和比重计算胶囊大小。混悬液制备软胶囊时，所需软胶囊的大小，可用“基质吸附率”来计算。基质吸附率系指 1g 固体药物制成填充胶囊的混悬液时所需液体基质的克数。影响固体药物基质吸附率的因素有固体颗粒的大小、形状、物理状态（纤维状、无定形、结晶状）、密度、含湿量、亲油性或亲水性等。

4. 软胶囊剂的制法 软胶囊剂生产时药物填充与囊壳成形同时进行，制备方法一般分为滴制法和压制法两种。

（1）滴制法

1）工艺流程：滴制法制备的工艺流程如图 7-8 所示。

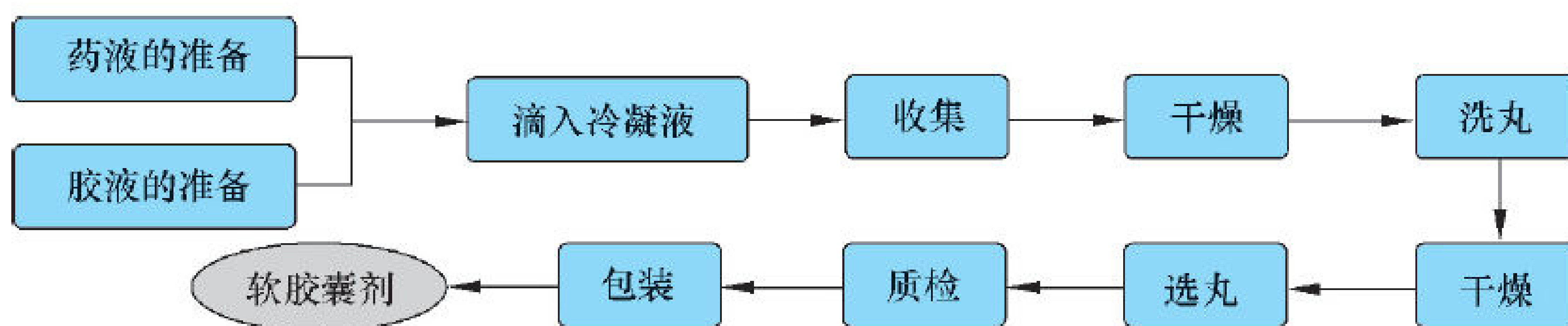


图 7-8 滴制法制备软胶囊剂的工艺流程

2）滴制操作：用滴丸机制备。滴丸机主要由贮液槽、定量控制器、喷头、冷却器、胶囊收集器等部分组成（图 7-9）。制备时，①将明胶胶液与药液分别置于贮液槽保温，由定量控制器将胶液和药液通过双层喷头（外层通入胶液，内层通入药液）按不同速度喷出；②使一定量的胶液将定量的药液包裹，滴入不相混溶的液状石蜡冷凝液中；③胶液由于表面张力作用形成球形，并在冷凝液中逐渐凝固成胶丸；④收集胶丸，除去附着的液状石蜡，再用乙醇或石油醚洗涤；⑤于30～35℃干燥，即可。

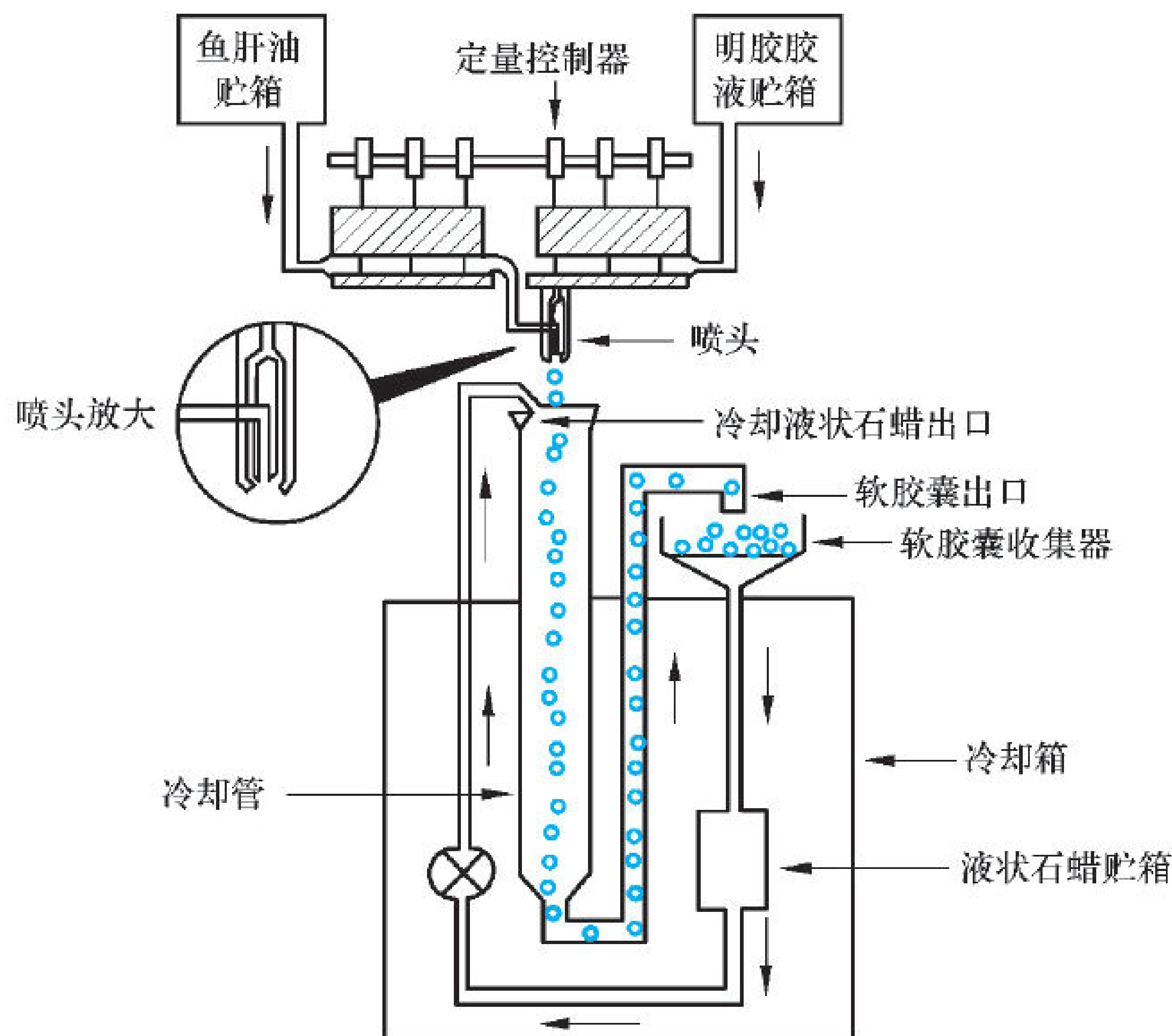


图 7-9 滴制法制备软胶囊剂示意图

3）特点：①生产回料较少，可降低成本；②软胶囊的形状多为圆整的球形；③滴制法制备的软胶囊圆而无缝，又称无缝胶丸。

4）影响因素：滴制过程中，明胶胶液的黏度、药液和胶液及冷凝液的密度、温度、滴头大小、滴制速度、干燥温度等因素均会影响软胶囊的质量。

（2）压制法

1）概念：又称模压法，系将胶液制成薄厚均匀的胶片，再将胶液置于两个胶片之间，用旋转模或钢板模压制软胶囊的方法。目前生产上主要采用旋转模压法（图7-10）。

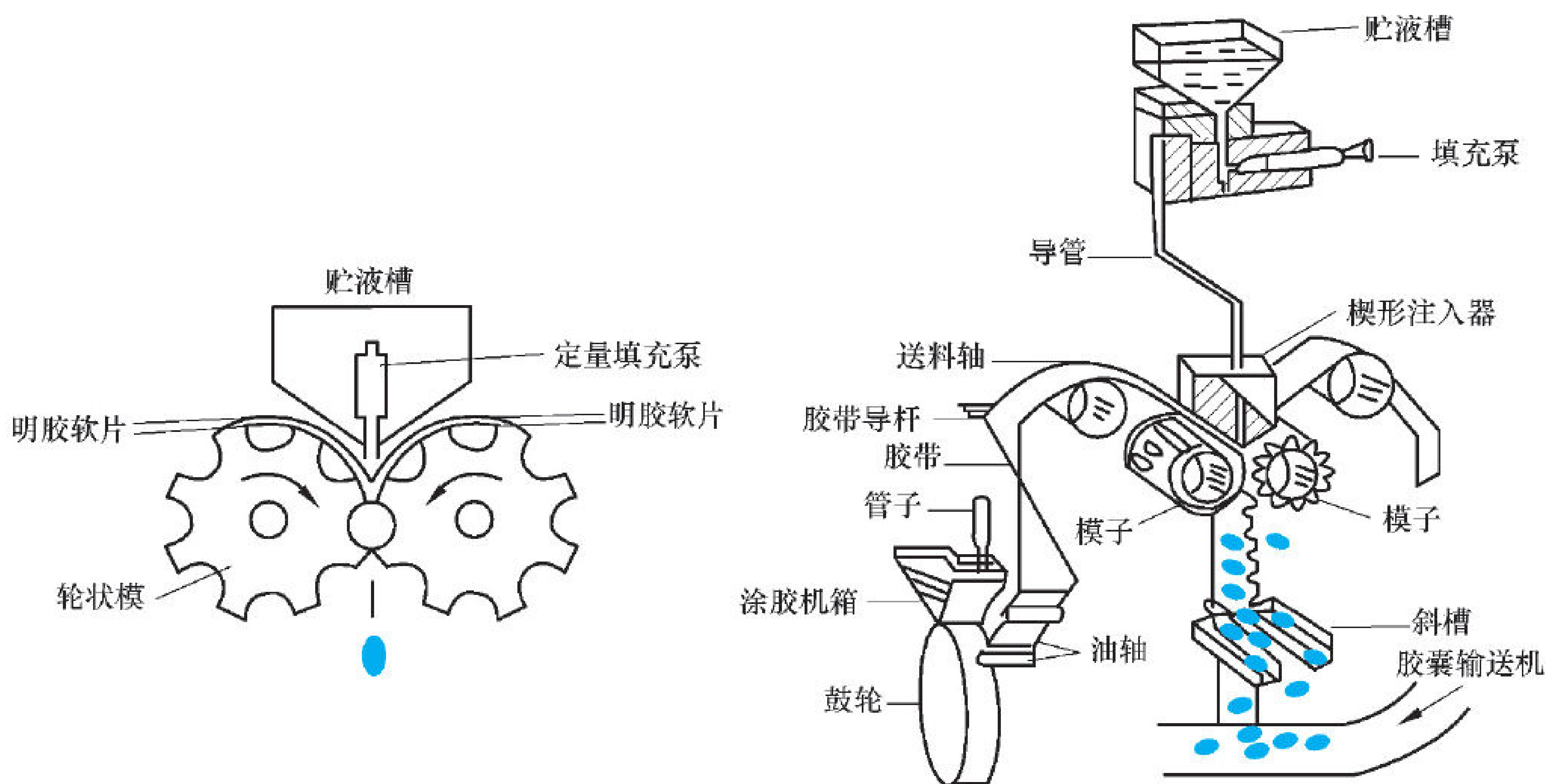


图7-10 自动旋转轧囊机示意图

2）操作：①由相反方向两侧送料轴转送过来的明胶软片，相对进入两个轮状模具的夹缝处；②一部分经加压结合，药液由贮液槽经导管由楔形注射器注入两胶带之间；③由于轮模连续转动，将胶片与药液压入两模的凹槽中，使胶片呈两个半球形将药液包裹成球形囊状物；④剩余的胶片被切断分离。

3）特点：①模压过程中，药液的数量可由填充泵准确控制；②软胶囊的形状除球形外，还有卵形、椭圆形、筒形等，根据模具选择；③压制法制备的软胶囊对称轴上有压缝，又称有缝胶丸。

（三）肠溶胶囊剂的制备

1. 空胶囊甲醛法

（1）操作：本法是将胶囊剂置于密闭器中，使甲醛蒸气与明胶起胺缩醛反应，明胶分子互相交联，生成甲醛明胶，甲醛明胶中已无游离氨基，失去与酸结合的能力，故不能溶于胃的酸性介质中。但由于仍有羧基，故能在肠液的碱性介质中溶解，而释出药物。试验表明贮存期对肠溶胶囊崩解释药时间有很大影响，故在胶壳中加入硅酮可封闭明胶分子中的官能团，使甲醛仅能与一定数量官能团反应，防止在贮存期进一步反应，克服或减少释药时间的增加。

（2）特点：此种肠溶胶囊的肠溶性很不稳定，能依甲醛的浓度、甲醛与胶囊接触的时间、成品贮存时间等因素而改变，现在较少使用。

2. 空胶囊包衣法 本法系先用明胶制成空心胶囊，再在空心胶囊外层涂上肠溶材料（如CAP或Eudragit L、S），然后填充药物，并用肠溶性胶液封口制得。本法常用沸腾床对囊壳进行包衣，比甲醛处理或乙基纤维素包衣的成品质量好。如用PVP作底衣，再用CAP、蜂蜡等进行外层包衣，可以改善CAP包衣后“脱壳”的缺点。

另外，可以将药物制成包肠溶衣的小丸等后装入胶囊，制成肠溶胶囊剂。

三、胶囊剂的质量检查

1. 外观性状 胶囊剂应整洁，不得有黏结、变形、渗漏或囊壳破裂现象，并应无异臭。

2. 装量差异 除另有规定外，取供试品 20 粒，分别精密称定重量，倾出内容物（不得损失囊壳）。硬胶囊用小刷或其他适宜用具拭净，软胶囊用乙醚等易挥发性溶剂洗净，置通风处使溶剂自然挥尽，再分别精密称定囊壳重量，求出每粒内容物的装量与平均装量。每粒装量与平均装量相比较，超出装量差异限度的不得多于 2 粒，并不得有 1 粒超出限度的 1 倍（表 7-2）。

表 7-2 胶囊剂的装量差异限度

平均装量	装量差异限度	平均装量	装量差异限度
0.30g 以下	±10%	0.3g 或 0.3g 以上	±7.5%

3. 崩解时限 崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒，除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外，应全部通过筛网。

（1）硬胶囊或软胶囊：除另有规定外，取供试品 6 粒，按《中国药典》（2010 版）二部附录Ⅹ A 崩解时限检查法项下片剂的装置与方法（如胶囊漂浮于液面，可加挡板）检查。硬胶囊应在 30min 内全部崩解，软胶囊应在 1h 内全部崩解，软胶囊可改在人工胃液中进行检查。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

（2）肠溶胶囊：除另有规定外，取供试品 6 粒，按上述装置与方法，先在盐酸溶液（9→1000）中不加挡板检查 2h，每粒的囊壳均不得有裂缝或崩解现象；将吊篮取出，用少量水洗涤后，每管加入挡板，再按上述方法，改在人工肠液中进行检查，1h 内应全部崩解。如有 1 粒不能完全崩解，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

凡规定检查溶出度、释放度的胶囊剂不再进行崩解时限检查。

4. 微生物限度 按《中国药典》（2010 年版）二部附录Ⅺ J 微生物限度检查法检查，应符合规定。

通常情况下，高温、高湿不仅会使胶囊吸湿、软化、变黏、膨胀、内容物结团，而且会造成微生物滋生。因此，胶囊剂宜选用密封性能良好的玻璃容器、透湿系数小的塑料瓶或泡罩式包装；在温度＜25℃、相对湿度＜60%的干燥阴凉处，密闭贮藏。

四、处方举例

1. 硬胶囊剂

例 7-1： 速效感冒胶囊

【处方】	对乙酰氨基酚	300g	维生素 C	100g
	胆汁粉	100g	咖啡因	3g
	马来酸氯苯那敏	3g	10%淀粉浆	适量
	食用色素	适量	共制成	1000 粒

【制法】①取上述各药物，分别粉碎，过 80 目筛；②将 10%淀粉浆分为 A、B、C 3 份，A 加入食用胭脂红适量制成红糊，B 加入食用橘黄适量制成黄糊，C 不加色素为白糊；③将对乙酰氨基酚分为三份：一份与马来酸氯苯那敏混匀后加入红糊，一份与胆汁粉、维生素 C 混匀后加入黄糊，一份与咖啡因混匀后加入白糊，分别制成软材后，过 14 目尼龙筛制粒，于 70℃ 干燥至水

分 3%以下，过 14 目筛整粒；④将上述 3 种颜色的颗粒混合均匀后，填入空胶囊中，即得。

【注解】①本品为复方制剂，所含成分的性质、数量各不相同，为防止混合及填充不均匀，采用制粒的方法将原辅料混匀后制成颗粒，再进行填充；②加入食用色素可使颗粒呈现不同的颜色，便于判断混合均匀性。

2. 软胶囊剂

例 7-2：维生素 AD 胶丸

【处方】	维生素 A	3000U	维生素 D	300U
	明胶	100 份	甘油	55～66 份
	纯化水	120 份	精炼食用植物油	适量

【制法】①取维生素 A 与维生素 D_2 或 D_3，加精炼食用植物油（在 0℃左右脱去固体脂肪）溶解，调整浓度至每丸含维生素 A 应为标示量的 90.0%～120.0%，含维生素 D 应为标示量的 85.0%以上，备用；②另取甘油及纯化水加热至 70～80℃，加入明胶，搅拌溶化，保温1～2h，除去上浮的泡沫，滤过（维持温度）；③加入滴丸机滴制，以液状石蜡为冷凝液，收集冷凝的胶丸，用纱布拭去黏附的冷凝液；④在室温下吹冷风 4h，放于 25～35℃下烘 4h；⑤再经石油醚洗涤两次，除去胶丸外层液状石蜡，再用 95%乙醇洗涤一次，最后在 30～35℃烘干约 2h；⑥筛选，质检，包装，即得。

【注解】在制备胶液的“保温 1～2h”过程中，可采取适当的抽真空的方法以便尽快除去胶液中的气泡以及泡沫。

【用途】用于防治夜盲、角膜软化、眼干燥、表皮角化等及佝偻病和软骨病，亦可用以增长体力，助长发育。

学习重点

胶囊剂系将药物或药物与适宜的辅料填装于空心硬质胶囊或密封于弹性软质胶囊中而制成的固体制剂。主要供口服用。胶囊剂根据释药特性通常分为硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、缓释胶囊和控释胶囊 5 类。硬胶囊剂制备过程可分为空心胶囊制备、药物处理、填充、封口等过程。软胶囊剂生产时，填充药物与成形是同时进行的，分为滴制法和压制法两种。一般药物的水溶液或乙醇溶液、易溶性药物、刺激性药物、易风化药物和吸湿性药物，不宜制成胶囊剂。胶囊剂应进行崩解时限检查。

思 考 题

1. 有哪些药物不宜制成胶囊剂？
2. 简述影响硬胶囊剂崩解时限的因素有哪些？
3. 简述空胶囊组成中各成分的作用。
4. 胶囊剂的特点是什么？
5. 简述肠溶胶囊剂的制备方法。释药特点是什么？

（韩 丽）

第8章 滴丸剂与小丸剂

学习要求

1. 掌握滴丸剂的概念、常用基质及制备方法；小丸剂的概念、特点。
2. 熟悉滴丸剂的特点、质量检查；小丸剂的制备方法。
3. 了解滴丸剂的冷凝液、小丸剂的质量控制。

第1节 概述

1. 丸剂的概念 丸剂（pills）指药物与适宜的辅料以适当方法制成的球状或类球状的固体制剂。

2. 丸剂的分类 《中国药典》(2010年版）二部收载的丸剂包括滴丸、糖丸、小丸等。

(1）滴丸：最早出现于1933年，系丹麦一药厂采用滴制法制备维生素AD滴丸。我国于1958年进行了滴制法制备酒石酸锑钾滴丸的研究。《中国药典》（1977年版）开始收载滴丸剂，《中国药典》(2010年版）二部收载滴丸7种。滴丸主要供口服，也可供腔道用。

(2）糖丸：系以适宜大小的糖粒或基丸为核心，用糖粉和其他辅料的混合物作为材料，选用适宜的黏合剂或润湿剂制丸，并将主药以适宜的方法分次包裹在糖丸中而制成的制剂。

(3）小丸：系指粒径在0.5～3.5mm之间的丸剂，一般适用于剂量小的品种。我国传统中药中的六神丸、牛黄消炎丸等已有数百年的生产应用历史，完全具备现代小丸剂的基本特征。近年来，随着小丸成形技术及设备的不断进步，小丸剂取得了快速的发展，特别是通过剂量分散，小丸剂可明显减少药物的突释现象，血药浓度稳定。这种剂型优势的发现，使其在缓释、控释制剂方面备受瞩目，被认为是较理想的缓释、控释剂型之一，国内外已有多个品种上市，如阿司匹林缓释胶囊、新康泰克缓释胶囊、茶碱缓释胶囊等。缓释、控释小丸系将药物制成速释、缓释或控释小丸，按照一定比例混合后填充于硬胶囊中制成的制剂，以达到不同的释药需求和治疗目的。

第2节 滴丸剂

一、概述

1. 滴丸剂的概念 滴丸剂（drop pills）系指固体或液体药物与适宜的基质加热熔融后溶解、

乳化或混悬于基质中，再滴入不相混溶、互不作用的冷凝液中，由于界面张力的作用使液滴收缩冷凝而成的球形或类球形的固体制剂。滴丸主要供口服，也可外用。

2. 滴丸剂的种类 将滴制法与其他制剂技术结合，可以制成不同类型的滴丸剂，如速释滴丸、肠溶滴丸、包衣滴丸、栓剂滴丸、硬胶囊滴丸、脂质体滴丸等，本节主要介绍采用滴制法制备滴丸。

3. 滴丸剂的特点 ①滴制法属固体分散技术，若选用水溶性基质，可使难溶性药物在基质中呈分子、胶体或微晶状态高度分散，显著提高药物溶出速率，达到速效目的；②滴丸利用物态变化自发成形，工艺简单、周期短，生产效率高，生产车间无粉尘，利于劳动保护；③滴丸中药物被大量基质包埋，与空气接触面积小，不易氧化、水解和挥发，增加了药物的稳定性；④滴丸可使液态药物固体化，如芸香油滴丸含油量达83.5%；还可在滴制成丸后包薄膜衣或肠溶衣，达到不同的用药目的；⑤除口服外，滴丸较适用于耳、鼻、口腔等局部用药；⑥滴丸每丸含药量大多在100mg以下，载药量较小，服用粒数较多，限制了滴丸的应用。

二、滴丸剂的基质与冷凝液

1. 基质 滴丸剂中主药以外的赋形剂称为基质。

（1）基质的条件：①与主药不发生任何化学反应，不影响主药的疗效和质量检测；②熔点较低，遇骤冷又能凝成固体，在室温下保持固体状态；③对人体无害。

（2）基质的种类：滴丸的基质分为水溶性和非水溶性两大类。

1）水溶性基质：有聚乙二醇类（PEG6000、PEG4000等）、明胶、聚氧乙烯（40）硬脂酸酯（S-40）、泊洛沙姆、硬脂酸钠等，主要用于制备速释滴丸。

2）非水溶性基质：有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、虫蜡、蜂蜡、氢化植物油等，主要用于制备缓释、控释或肠溶滴丸。

2. 冷凝液 用于冷凝滴入的含药液滴，使之能冷凝成为固体药丸的液体称为冷凝液。

（1）冷凝液的要求：①不溶解主药与基质，也不与主药或基质发生作用；②密度与液滴密度相近，使滴丸在冷却液中缓缓下沉或上浮，充分凝固，丸形圆整；③使用安全。

（2）冷凝液的种类：根据基质的溶解性能不同分为两类：①用于水溶性基质的冷凝液：液状石蜡、二甲基硅油，植物油、煤油等；②用于非水溶性基质的冷凝液：水、不同浓度乙醇、无机盐溶液等。

三、滴丸剂的制备

1. 滴丸剂制备的工艺流程 如图8-1所示。

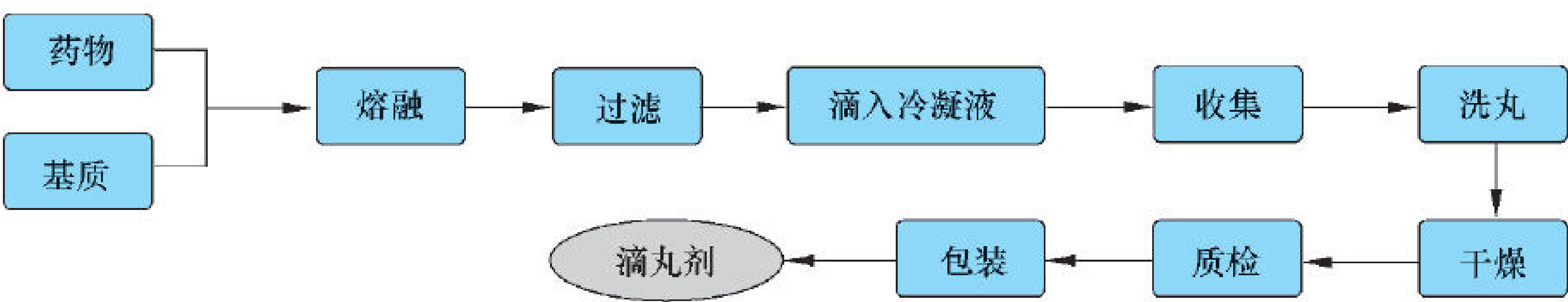


图8-1 制备滴丸剂的工艺流程

（1）操作：①将药物溶解、乳化或混悬于加热熔融的基质中，趁热过滤，滤液保持恒定的温度（一般为80～100℃）；②经过一定大小管径的滴头，匀速滴入冷凝液中；③凝固形成丸粒，缓

缓沉于器底或浮于冷凝液的表面；④收集丸粒，洗去冷凝液；⑤干燥即成滴丸。根据药物的性质与使用、贮藏的要求，在滴丸制成后可包衣。

（2）滴丸机的结构：见图8-2所示。滴制时，药液由贮液罐泵入药液滴罐，经滴头滴入冷凝液中收缩冷凝，并随冷凝液沉落后由螺旋循环接收系统直接进入集丸抽斗，实现不间断连续生产。滴丸自动化生产线由药物调剂供应系统、循环制冷系统、动态滴制收集系统、筛选干燥系统和控制系统组成。

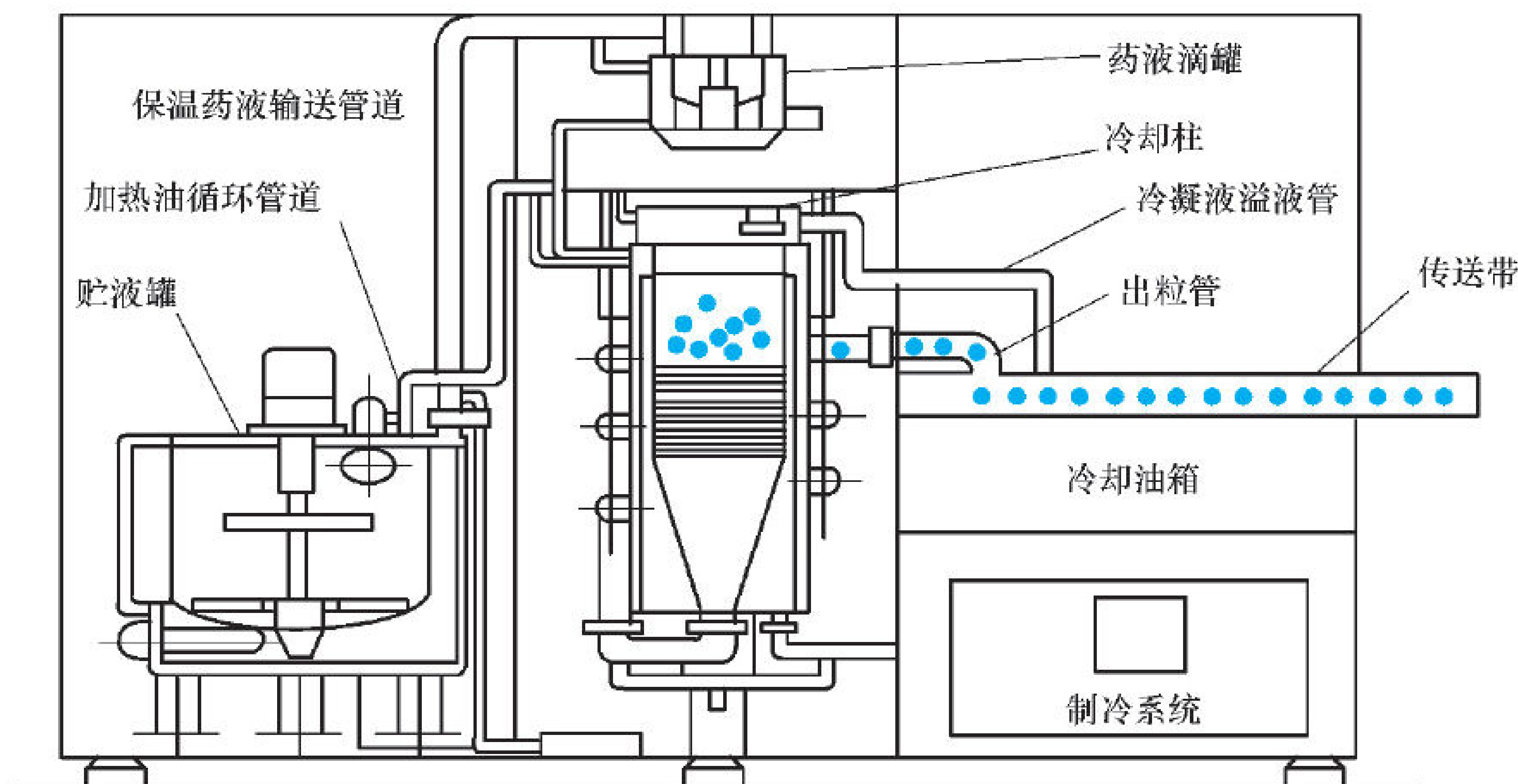


图8-2　滴丸机结构示意图

2. 滴丸剂的成形

（1）药物在基质中的分散状态：滴制法制备滴丸过程中，药物以分子状态、胶粒、微细结晶等形式均匀分散在固态载体物质中，形成固态溶液、低共熔混合物、玻璃溶液或共沉淀物等固体分散体，特别是难溶性药物用水溶性基质制成固体分散体时，药物高度分散于基质中，可显著增大药物的溶解速度，提高药物的生物利用度。

（2）成丸：在滴制过程中能否成丸形，取决于丸滴内聚力（W_c）是否大于药液与冷凝液之间的黏附力（W_a），即成形力 $W=W_c-W_a$，当成形力为正值时，液滴才能成丸形。目前，在生产中滴丸的成形与否多取决于经验，往往经过多次试验才能决定成形的处方与工艺，而不是完全靠计算成形力的正负值。

1）冷凝液的选择：成形力大时，成形性好，选择表面张力小的冷凝液则成形力大，有利于液滴的成形，如二甲基硅油的表面张力比液状石蜡的表面张力小，成形就较好，

2）表面活性剂的加入：有时在冷凝液中加入适量的聚山梨酯类或脂肪酸山梨坦类，可使成形力由负值变为正值，而有利于滴丸的形成。

（3）影响丸重的因素：药液自滴管口自然滴出，液滴的重量即是丸重，滴丸的形成过程如图8-3所示。

1）半径：半径越大，丸重越大。滴丸理论丸重＝$2\pi r\sigma$，式中 r 为滴管口半径，σ 为药液的表面张力，实际丸重＝$2\pi r\sigma\times60\%$，可见，丸重大小主要取决于滴管口径。

2）滴速：滴速快，存留量小，丸重大。实际丸重，约为理论丸重的60％，在滴口处还余下约40％，这未滴下的存留量与滴速有关。

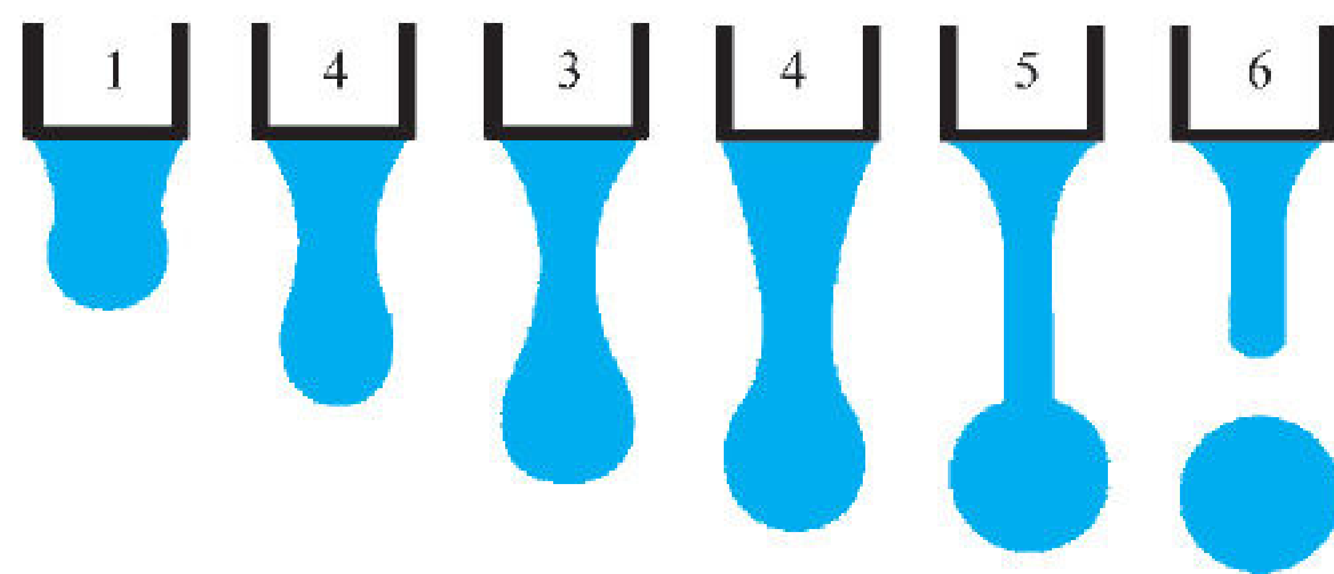


图 8-3 滴丸形成示意图

3）温度：操作时应保持恒温，因温度高时，药液的表面张力 σ 变小，丸重减轻；温度低时丸重增大；温度也影响药液的黏度，从而影响了滴速。

4）高度：滴管口与冷凝面的距离宜控制在 15cm 以内，因距离大滴出的液滴与冷凝液面的碰撞力也大，液滴易被跌散而影响丸重。

5）冷凝液黏度和相对密度：冷凝液黏度较大时或药液与冷凝液密度相差不大时，液滴下降速度慢，这时后面生成的小液滴就可趁热合并进去，且液滴在滴下与液面接触时也不易碰裂，故丸重大。

（4）影响圆整度的因素

1）液滴在冷凝液中的移动速度：①移动速度越快，受重力或浮力的影响越大，滴丸越容易呈扁形；②液滴与冷凝液的密度相差大或冷凝液的黏度小都能增加移动速度，影响其圆整度。

2）冷凝液温度：①一定范围内降低冷凝液的温度，有利于滴丸迅速散热凝固，使基质形成细小结晶，利于滴丸圆整度的提高；②同时，较低的温度下，冷凝液的比重增大，黏度提高，滴丸下降速度减缓，有利于提高滴丸的圆整度；③冷凝液上部温度一般控制在 14～16℃；④滴出的液滴经空气到达冷凝液的液面时，可被碰成扁形，并带着空气进入冷凝液，此时如冷凝液上部的温度太低，液滴在未完成收缩成丸之前就凝固了，导致滴丸不圆整、气泡未逸出而产生空洞或在逸出气泡时带出小量药液尚未缩回而形成尾巴；⑤因此需具有适当的温度，使之有充分收缩和释放气泡的机会，过高会增加冷凝液滴的分散作用，成形不好。

3）液滴的大小：液滴的大小不同，所产生单位质量面积不同，单位质量所产生的面积是小丸大于大丸，面积愈大，收缩成球体的力量就愈强，因此，小丸的圆整度通常比大丸好。

4）药液温度：①药液温度过低，滴丸易出现拖尾，圆整度差；②温度过高，挥发性药物可能造成损失，并可能发生局部焦煳现象，而且易使滴丸表面皱褶严重，圆整度降低。

（5）溶散时限：溶散时限可通过对滴丸制剂处方调整来解决，如增加水溶性基质或减少非水溶性基质比例调整处方，可解决滴丸溶散时限超限的问题。如果有些滴丸滴出时呈透明状，表明其处于不稳定的玻璃态，溶散时限较快，溶解性大，吸潮性也强，应调整优化工艺条件。另外，药物与基质的混合顺序也会影响溶散时限。

四、滴丸剂的质量检查

1. 外观 滴丸应大小均匀，色泽一致，无黏连现象，表面无冷凝液黏附。

2. 重量差异 除另有规定外，取供试品 20 丸，精密称定总重量，求得平均丸重后，再分别精密称定各丸的重量。每丸重量与平均丸重相比较，按表 8-1 中规定，超出重量差异限度的丸剂不得多于 2 丸，并不得有 1 丸超出限度 1 倍。

表 8-1 滴丸剂的重量差异限度

平均丸重	重量差异限度	平均丸重	重量差异限度
0.03g 及 0.03g 以下	±15%	0.1g 以上至 0.3g	±10%
0.03g 以上至 0.1g	±12%	0.3g 以上	±7.5%

单剂量包装的小丸重量差异，可以取 20 个剂量单位进行检查，其重量差异限度应符合上述规定。

包糖衣滴丸剂应在包衣前检查丸芯的重量差异，符合规定后方可包衣，包糖衣后不再检查重量差异。薄膜衣滴丸应在包衣后检查重量差异并符合规定。

3. 溶散时限 按照《中国药典》(2010 年版) 二部附录ⅩA 崩解时限检查法检查，取供试品 6 粒，一般滴丸应在 30min 内全部溶散，包衣滴丸应在 1h 内全部溶散，如有 1 粒不能完全溶散，应另取 6 粒复试，均应符合规定。

4. 微生物限度 除另有规定外，按照《中国药典》(2010 年版) 二部附录ⅪJ 微生物限度检查法检查，应符合规定。

五、处方举例

例 8-1： 灰黄霉素滴丸

【处方】 灰黄霉素 1 份 PEG6000 9 份

【制法】 ① 取 PEG6000 在油浴上加热至约 135℃，加入灰黄霉素细粉，不断搅拌使熔融，趁热过滤；② 置贮液缸中 135℃下保温，用管口内、外径分别为 9.0mm、9.8mm 的滴管滴制，滴速为 80 滴 · min^{-1}，滴入含 43%煤油的液状石蜡冷凝液中；③ 冷凝成丸，除去液状石蜡，即得。

【注解】 ① 灰黄霉素极微溶于水，对热稳定；mp 为 218～224℃；PEG6000 的 mp 为 60℃，以 1∶9 比例混合，在 135℃下保温、滴制、骤冷，可形成简单低共熔混合物，使 95%灰黄霉素粒径在 2μm 以下，提高生物利用度，其剂量仅为微粉的 1/2；② 灰黄霉素不良反应较多，制成滴丸，降低剂量，可减弱其不良反应，提高疗效。

【用途】 用于软化角质，治疗体癣、股癣及手足癣。

第 3 节 小 丸 剂

一、概述

1. 小丸剂的概念 小丸剂 (pellets) 又称微丸，系指药物与适宜的辅料均匀混合，选用适宜的黏合剂或润湿剂，以适当方法制成的球状或类球状的固体制剂。小丸粒径在 0.5～3.5mm，可直接分装应用，或根据需要制成速释、缓释或控释小丸，填充于硬胶囊中使用。小丸剂主要供口服。

2. 小丸剂的类型 小丸按释放特性可分为速释小丸、缓释小丸和控释小丸。其中缓释、控释小丸按其结构和种类又可分为骨架型、膜控型等。

3. 小丸剂的特点 ① 小丸剂粒径小，服用后广泛分布于胃肠道黏膜表面，药物在胃肠道的吸收一般不受胃排空的影响，吸收速度均匀，生物利用度高，个体间生物利用度差异小，同时，由于其分布面积大，减小了药物对胃肠道的局部刺激性；② 含不同性质药物的处方，制成复合小丸或多层小丸，可以掩盖药物的不良味道，减少药物的配伍反应，改善药物的稳定性，提高疗效；③ 小丸流动性好，易于包衣、分剂量，便于制成不同剂型，如可将不同释药速度的速释小丸与缓释小丸装于胶囊中制成缓释、控释胶囊剂，且无时滞现象；④ 由于缓释、控释小丸的释药行为是

组成单个剂量的各个小丸释药行为的总和，个别小丸在制备中的缺陷不致对整体制剂的释药行为产生严重影响，因此，缓、控释小丸的安全性、重现性优于其他缓释、控释剂型；⑤小丸剂制备工艺简单，粒径确定后，可利用衣层厚度和衣膜中致孔剂的含量调节释药速度。

二、小丸剂的辅料

速释小丸及部分缓释、控释小丸的丸芯使用的辅料与普通片剂、胶囊剂、颗粒剂基本相同，常用微晶纤维素、糊精、淀粉、乳糖、蔗糖、甲基纤维素等，其中微晶纤维素具有促进成球作用，制得的小丸圆整度较好，且有较高的强度和硬度，应用较为广泛。为了小丸的成形，处方中应加入黏合剂或润湿剂，如天然植物胶、聚乙烯醇、纤维素衍生物、水、乙醇等。此外，速释小丸处方中有时可加入一定量的崩解剂，保证小丸快速崩解和释放药物。缓释、控释小丸结构不同，使用辅料也不同，骨架型释药小丸有溶蚀性骨架材料、不溶性骨架材料、亲水性凝胶骨架材料等；膜控型小丸有水不溶型包衣材料、水溶性包衣材料及肠溶型包衣材料等。

三、小丸剂的制备

小丸的制备原理：压缩式制丸、旋转式制丸、层积式制丸和球形化制丸四大类。常用的制丸方法主要有挤压-滚圆法、旋转式制丸法、离心-造粒法和层积式制丸法。

1. 挤压-滚圆法

(1) 操作：①将药物与辅料均匀混合，加入润湿剂或黏合剂适量，制成可塑性的湿物料，放入挤压机中；②经螺旋推进、转篮、柱塞或辗滚等方式，使湿物料挤压通过一定大小的孔板或筛网，成致密的圆柱形条状物；③在滚圆机中，条状物被高速旋转的离心转盘上的破断齿切割成长度相等的短圆柱状颗粒；④转盘离心力、颗粒自身重力、颗粒与齿盘及筒壁、颗粒之间的摩擦以及转盘与物料筒体之间气体推力的综合作用对颗粒形成均匀的搓揉，使颗粒迅速滚制成圆球；⑤干燥，即得。

(2) 挤压设备：目前应用的挤压机主要有4种类型，即螺旋式、篮式、柱塞式和辗滚式(图8-4～图8-7)。

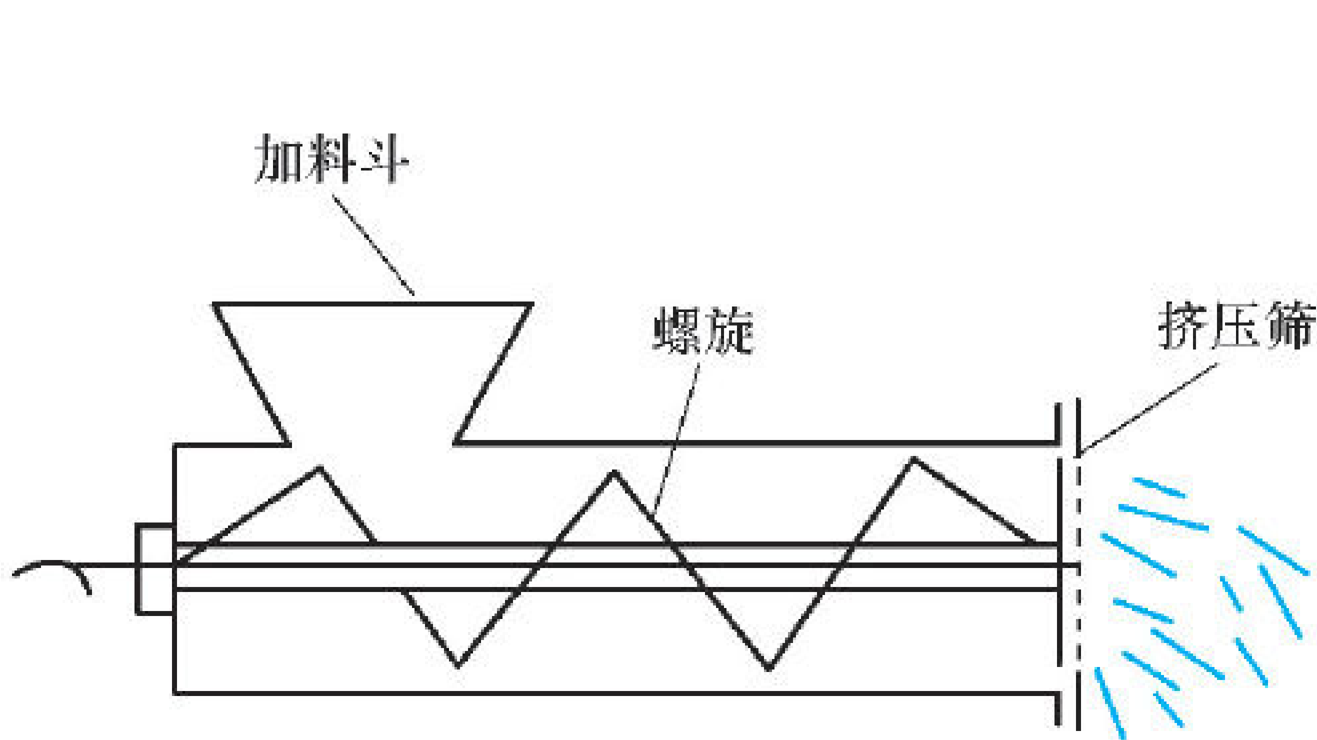


图8-4 螺旋式挤压机结构示意图

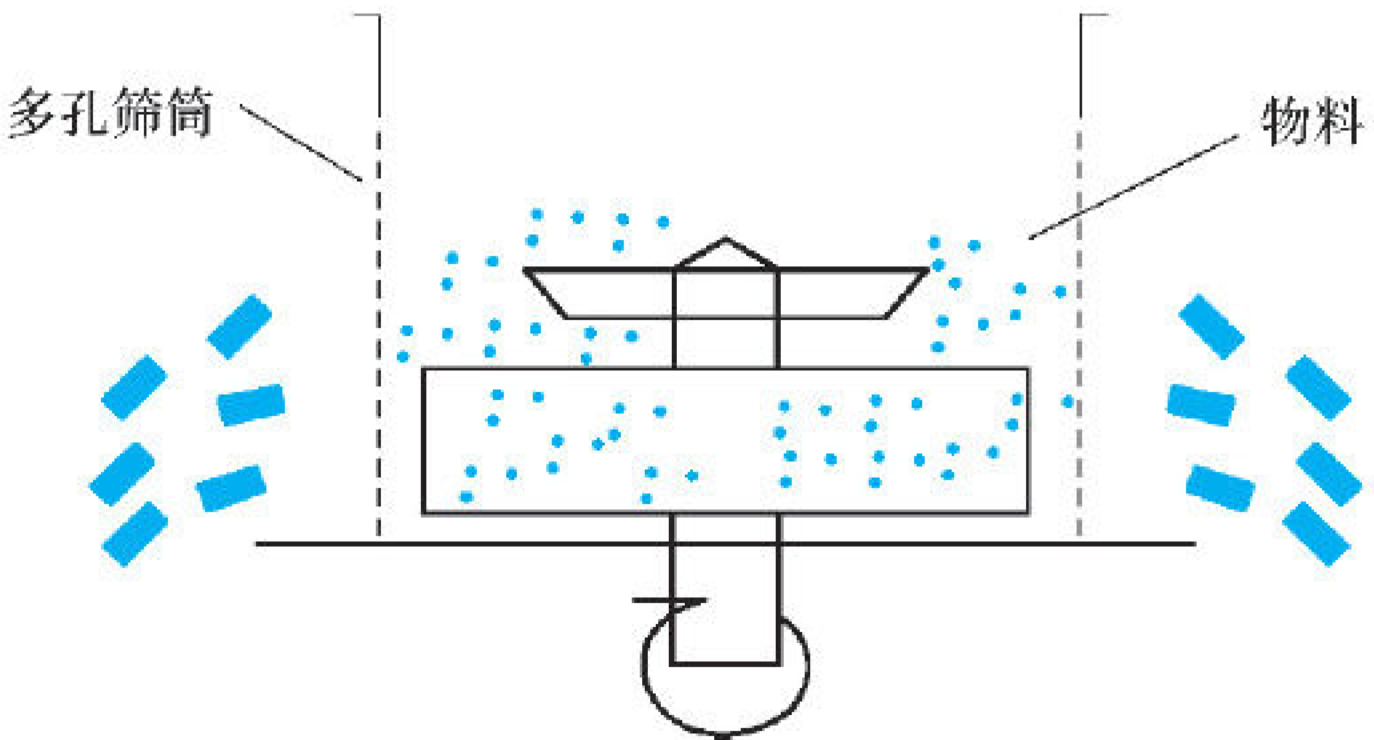


图8-5 篮式挤压机结构示意图

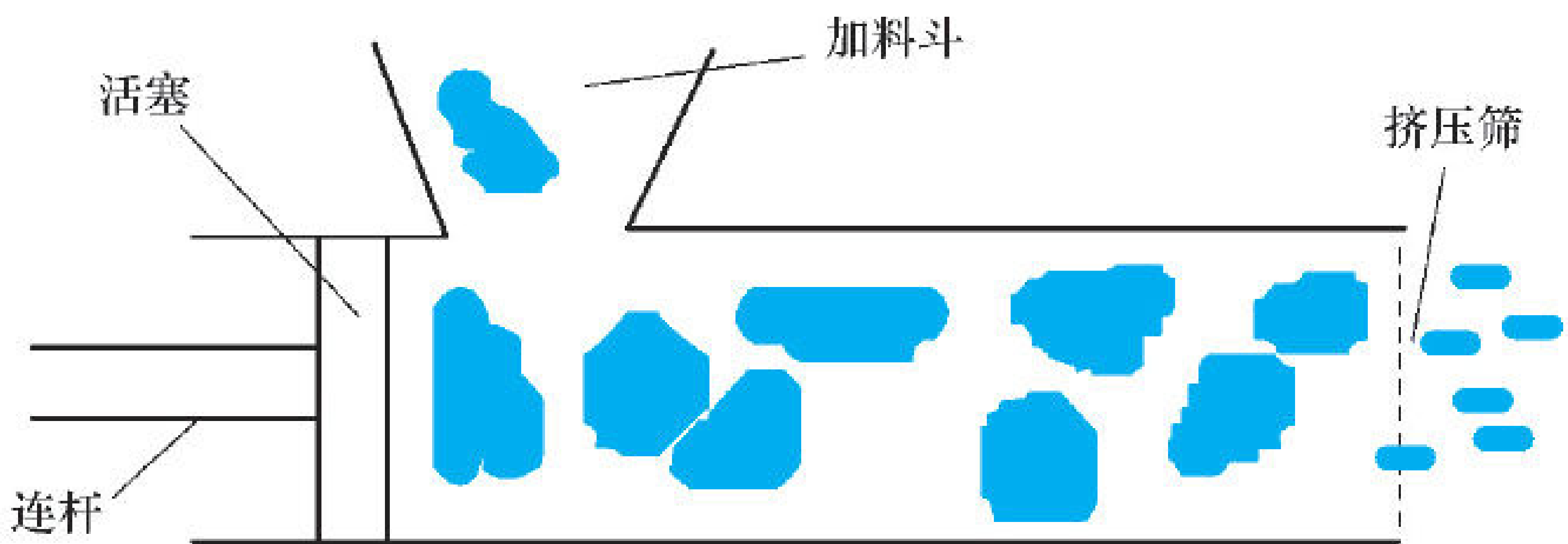


图8-6 柱塞挤压机结构示意图

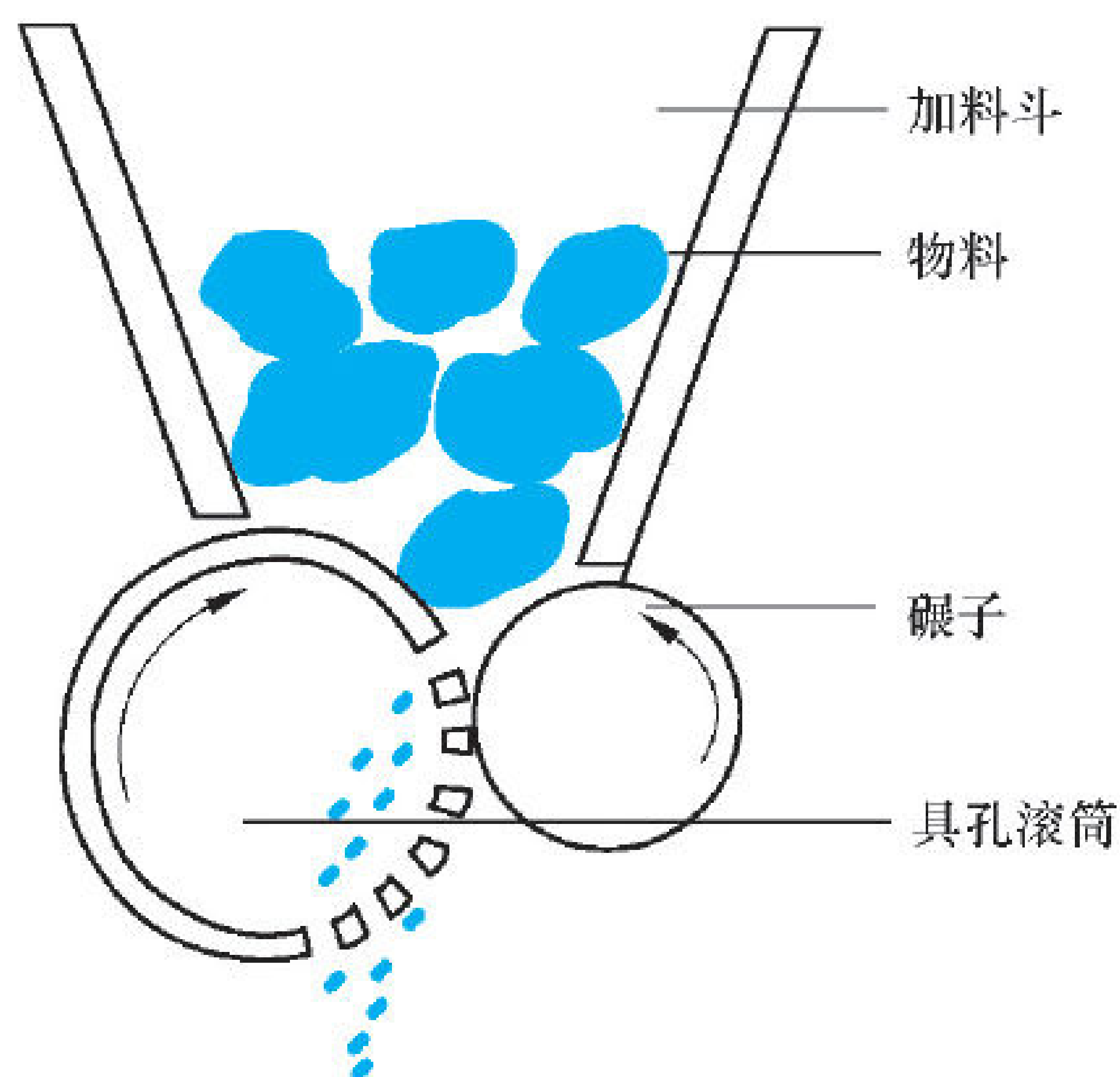


图 8-7 碾滚式挤压机挤出部分结构示意图

滚圆机关键部件为以一定速率旋转的摩擦转盘（图 8-8），转盘的表面由截去尖端的小锥形体构成密集点状，小点通常高 1～2mm，相距 2～4mm 不等，呈径向形小槽或直角交叉方格排列（图 8-9），以增加摩擦，使物料滚成圆球形。

2. 旋转式制丸法

（1）操作：旋转式制丸法系在药物粉末中加入一定量的黏合剂，在转动、摇动、搅拌等作用下使粉末聚结成具有一定强度的球形粒子的方法，即传统中药丸剂中的泛制法工艺，常用设备为包衣锅。

（2）制备过程：分为母核形成、母核长大、压实 3 个阶段。

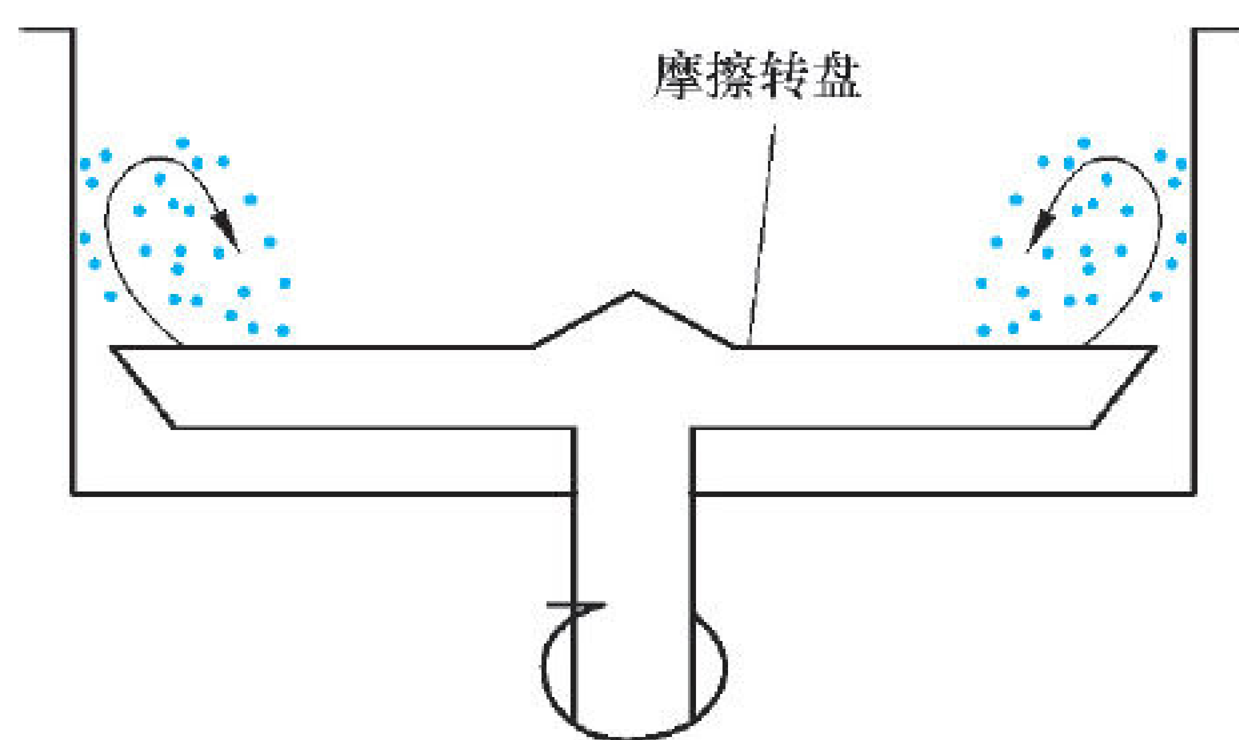


图 8-8 滚圆机结构示意图

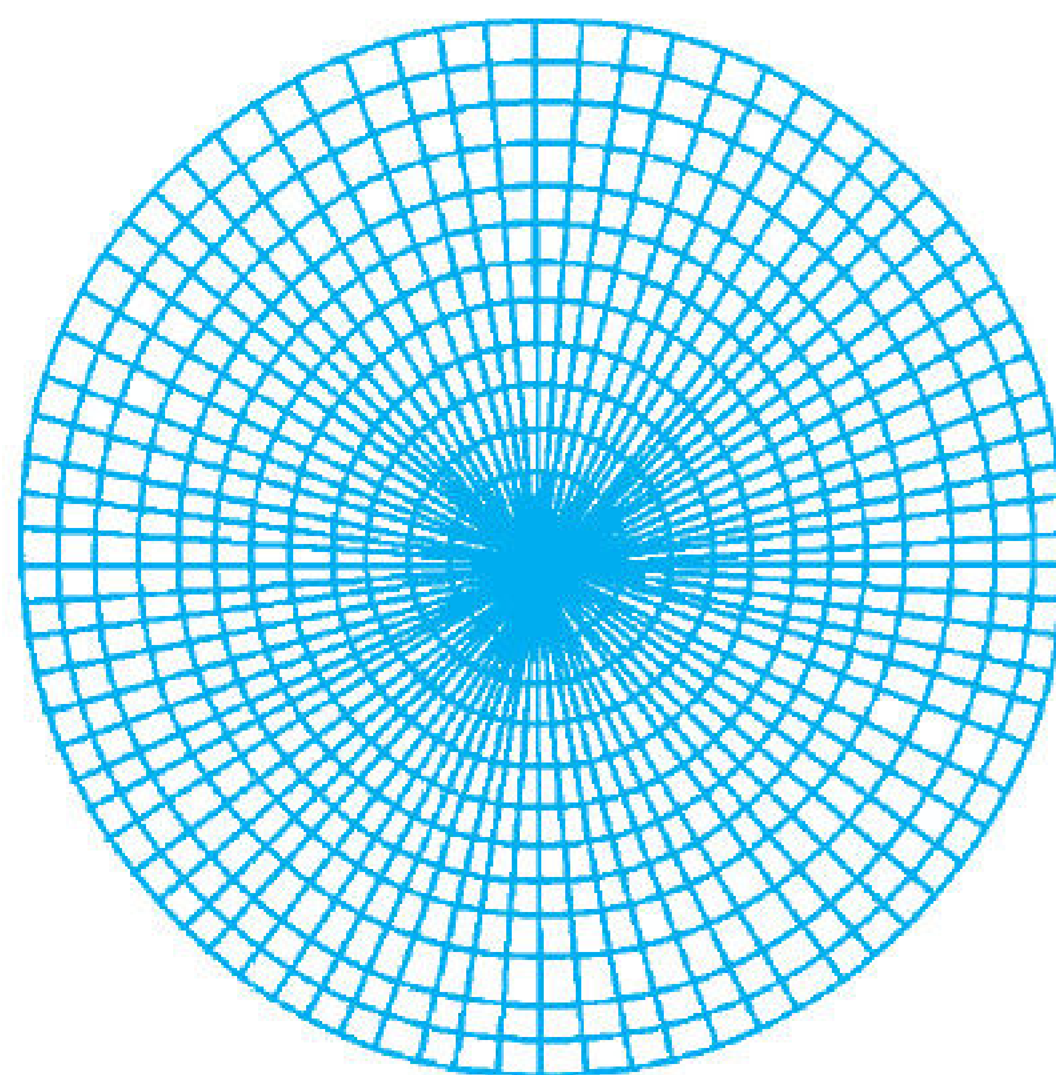


图 8-9 转盘表面径向型小槽

1）母核形成阶段：在包衣锅内，喷少量水，撒布少量药物与辅料的混合细粉，转动包衣锅使其润湿，在滚动和搓动作用下使粉末聚集在一起形成母核（中药生产中叫起模）。

2）母核长大阶段：在转动过程中交替向母核表面均匀喷撒一定量的水和药粉，使药粉层积于母核表面，如此反复多次，使其逐渐增大（中药生产中称为成形）。

3）压实阶段：在此阶段停止加入液体和药粉，在继续转动过程中多余的液体被挤出表面或未被充分润湿的层积层中，形成具有一定机械强度的小丸，干燥，筛分，即得。

（3）特点：旋转式制丸法设备简单，但物料消耗较大，成品收率低；操作周期长；粉尘飞扬；操作多为凭经验控制，对成丸影响大。

3. 离心-造粒法

（1）操作：①将药物与辅料的混合细粉放入离心一流化床内，空气经过滤加热后进入流化床腔体；②物料在离心力及摩擦力的作用下，在定子与转子的曲面上形成涡旋回转运动的粒子流，使粒子得以翻转和均匀搅拌；③通过喷枪喷射入适量的雾化浆液，使粉料凝结成粒，获得直径为 0.18～0.45mm 的球形母核；④继续喷入雾化浆液并喷撒含药粉料，使母核增大成丸。

（2）设备：离心-造粒制丸机是由一台具有流化作用的离心机及喷枪系统、供粉机、压缩空气系统、控制系统等组成（图 8-10）。

（3）特点：在离心-造粒制丸机中可完成混合、起模、成丸、干燥和包衣全过程。

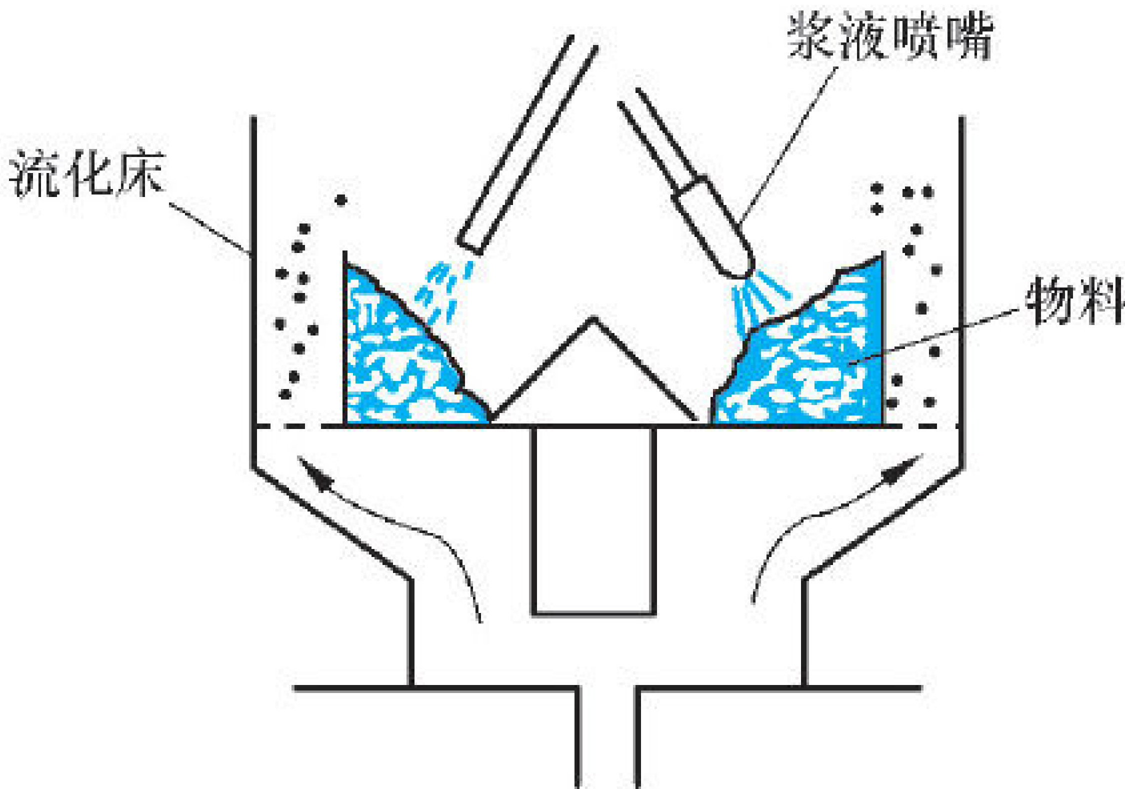


图 8-10　离心-造粒制丸机

4. 层积式制丸法　包括液相层积法和粉末层积法两种。

（1）液相层积法：① 将药物以溶液、混悬液的形式喷雾在球形空白丸芯（20～25 目）表面；② 加热使溶剂蒸发，药物以结晶或颗粒形式在丸芯表面形成层积层；③ 重复喷雾和干燥操作，球形丸核不断增大，直至预期大小的小丸。

（2）粉末层积法：① 把黏合剂溶液喷到空白丸芯上，加入药物和（或）赋形剂粉末；② 潮湿的丸核在旋转容器中利用液体毛细管力黏附粉末粒子，形成细粉层；③ 随着黏合液的喷入，更多粉末黏附在丸核上，直至制得适宜大小的小丸。层积式制丸过程中，物料温度、流化风量、雾化压力、喷液速率、黏合剂黏性等影响小丸的成形。

5. 影响小丸成形的因素　① 药物及辅料本身的性质，包括粒度、溶解度、结晶形状、流动性、吸湿性、黏性、亲水性及疏水性等；② 润湿剂与黏合剂的种类、浓度、用量、加入方式等；③ 成丸过程中颗粒或空白丸芯的黏结性、与原料的比例；④ 软材湿物料的可塑性、水分含量及软硬度等；⑤ 制丸方法、工艺条件等均会影响小丸成形的效果。通常情况下，上述各因素并不是孤立发生的，而是多种因素协同作用，影响小丸的成形及其质量。实际工作中，应根据具体制剂处方，结合设备状态、工艺及环境条件优化操作参数，制备圆整度较好的小丸。

四、处方举例

例 8-2：头孢呋辛酯小丸

【处方】	头孢呋辛酯	125g	微晶纤维素	225g
	蔗糖	500g	羧甲基淀粉钠	150g
	5%聚维酮 K30	适量		

【制法】 ① 取处方量蔗糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠，混匀，得物料 A；② 取 15%备用，剩余部分与处方量头孢呋辛酯混合均匀，得物料 B；③ 取适量物料 B，以 5%聚维酮 K30 水溶液为黏合剂，制软材，挤压制湿颗粒，湿颗粒 60℃以下干燥，筛取 30～40 目颗粒作为母核，剩余颗粒干燥、粉碎，得细粉 C；④ 将母核置旋转盘上，喷入 5%聚维酮 K30 水溶液，待母核表面润湿，撒入剩余物料 B 及细粉 C，反复操作至粒径符合要求，再撒入物料 A，出锅；⑤ 低温干燥，筛取 10～30 目小丸，经含量测定后调整装量，分装，即得。

【注解】 ① 头孢呋辛酯水溶性差，与水接触易结团，致使溶出度降低，试验发现蔗糖可增加头孢呋辛酯在溶出介质中的溶出度，因此处方选用蔗糖为稀释剂，同时，蔗糖可增加物料的黏附性，易于成丸；② 聚维酮 K30 对药物亦有一定的增溶作用。

【用途】 为口服大环内酯类抗生素。

例 8-3：茶碱缓释骨架小丸

【处方】 茶碱　　单硬脂酸甘油酯　　微晶纤维素　　纯化水

【制法】 ① 将单硬脂酸甘油酯分散于热蒸馏水中，加热至 80℃；② 搅拌下加入茶碱使形成浆料；③ 放冷，加入微晶纤维素，混合均匀，用柱塞式挤压机以 30.0cm・min^{-1} 的速率挤压制成直径 1mm、长 4mm 的细条；④ 置滚圆机内，以 1000r・min^{-1} 的转速进行切割、滚圆；⑤ 取出湿丸，

于40℃干燥，筛取18～24目的小丸，即得。

【注解】 ①本品主药茶碱与辅料之比为1∶1；单硬脂酸甘油酯为溶蚀性骨架材料，由于药物被包埋在疏水性骨架中，延缓了水向小丸中渗透，降低了药物的溶出速率，从而达到缓释目的；②小丸的释药速率与单硬脂酸甘油酯的量有关，其用量越大，小丸释药速率越慢；③本品采用挤出—滚圆成丸工艺制备小丸，生产效率高、成本低。

【用途】 用于治疗支气管哮喘、喘息型支气管炎等。

学习重点

滴丸剂指药物与适宜的基质加热熔融混匀后，滴入不相混溶、互不作用的冷凝液中，由于表面张力的作用使液滴收缩冷凝而成的球形或类球形制剂，滴丸主要供口服。滴制法制备滴丸时，非水溶性基质选用水或不同浓度的乙醇等为冷凝液；水溶性基质选用液状石蜡、二甲基硅油、植物油等为冷凝液。小丸剂系指药物与适宜的辅料均匀混合，选用适宜的黏合剂或润湿剂，以适当方法制成的球状或类球状的固体制剂，粒径在0.5～3.5mm。按释放特性不同，小丸分为速释小丸、缓释小丸和控释小丸3类。小丸的制备方法主要有挤压-滚圆法、旋转式制丸法、离心-造粒法和层积式制丸法4种。

思 考 题

1. 什么是滴丸？滴丸的特点是什么？
2. 滴丸成形的机制是什么？影响滴丸成形的因素有哪些？
3. 滴丸制备时对基质和冷凝液的要求是什么？
4. 小丸的特点是什么？
5. 常用小丸的制备方法有哪些？各有什么特点？

（韩 丽）

第9章 片　　剂

学习要求

1. 掌握片剂的概念、特点；片剂常用辅料；片剂的制备流程，片剂的质量检查；掌握片剂包衣的目的和类型；掌握薄膜包衣的材料及其特点。

2. 熟悉片剂的分类、制备方法、影响片剂成形的因素；熟悉片剂的处方设计。

3. 了解压片设备的原理与应用；了解片剂包衣过程、包衣设备及包衣方法。

第1节　概　　述

一、片剂的概念和特点

1. 片剂的概念　片剂（tablets）指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂，可供内服和外用。一般分为圆形片（含刻字、图案）、异形片（含刻字、图案）、环形片、双色片和包芯片等。

片剂是在丸剂使用基础上发展起来的，它创始于19世纪40年代，到19世纪末随着压片机械的出现和不断改进，片剂的生产和应用得到了迅速的发展。近十几年来，片剂生产技术与机械设备方面也有较大的发展，如沸腾制粒、全粉末直接压片、半薄膜包衣等新技术、新工艺和新设备已经广泛地应用于国内外的片剂生产实践，从而使片剂的品种增多，质量提高。片剂在中国以及其他许多国家的药典所收载的制剂总量中，均占1/3以上，已成为品种多、产量大、用途广，使用和贮运方便，质量稳定的剂型之一。

2. 片剂的特点

（1）片剂的优点：①片剂是将药物粉末（或颗粒）加压而制得的一种密度较高、体积较小的固体制剂，其运输、贮存及携带、应用都比较方便；②片剂为干燥固体，且某些易氧化变质及潮解的药物可借包衣加以保护，所以光线、空气、水分等对其影响较小，有效期较长；③片剂生产的机械化、自动化程度较高，产品的质量稳定，剂量准确，成本及售价都较低；④片剂种类繁多，例如分散（速效）片、控释（长效）片、包衣片及口含片等，也可以制成两种或两种以上药物的复方片剂或多层片，满足临床医疗或预防的不同需要。

（2）片剂的缺点：①片剂中药物的溶出速率较散剂及胶囊剂慢，其生物利用度较差；②儿童

和昏迷患者不易吞服；③ 含挥发性成分的片剂贮存较久时含量下降。

二、片剂的种类与质量要求

1. 片剂的种类

(1) 普遍压制片 (compressed tablets)：指药物与辅料混合压制而成的、未包衣的普通片剂 (亦称素片或片芯)，如维生素 C 片、参茸片等，片重一般为 0.1～0.5g，服用时以水送下，经胃肠道吸收而发挥其治疗作用。

(2) 包衣片 (coated tablets)：指在上述普遍压制片 (片芯) 的外表面包上一层衣膜的片剂，按照包衣物料或作用的不同，可分为糖衣片、薄膜衣片、肠溶衣片等。如牛黄解毒片、头孢呋辛酯片、盐酸黄连素片、肠溶红霉素片等。

(3) 泡腾片 (effervescent tablets)：指含有泡腾崩解物料的片剂。如含有碳酸氢钠和有机酸，遇水可产生大量的二氧化碳气体而呈泡腾状的片剂，使片剂迅速崩解。泡腾片中的药物应是易溶性的，加水产生气泡后应能溶解。应用时，将其放入水杯中几分钟后饮下即可，适用于儿童以及那些吞服药片有困难的患者。例如泡腾维生素 C 片等。

(4) 咀嚼片 (chewable tablets)：指在口中嚼碎或吮服使片剂溶化后吞服，在胃肠道中发挥作用或经胃肠道吸收发挥全身作用的片剂，咀嚼片中常加入甘露醇、蔗糖等甜味剂及食用香料调整口味，此类片剂还适于可压性好但成片后崩解困难的药物，临床上多用于治疗胃部疾病。如氢氧化铝凝胶片、酵母片等。

(5) 多层片 (multilayer tablets)：指由两层或数层 (组分、配方或不同工艺) 组成的片剂，其目的是改善外观或调节作用时间或减少两层中药物的接触，减少配伍变化，使药片在体内呈现不同的疗效或兼有速效与长效的作用。如用速效、长效两种颗粒压成的双层复方氨茶碱片。

(6) 分散片 (dispersible tablets)：指置于温水中可以迅速崩解，药物等分散于水中，形成混悬液的片剂。可口服或加水分散后饮用，其中所含的药物主要是难溶性的，具有速释作用，如雷尼替丁分散片等。

(7) 舌下片 (sublingual tablets)：指置于舌下使用的压制片，能在舌下唾液中溶解后被黏膜吸收，主要适用于急症的治疗。舌下片的药物与辅料应是易溶性的，由于药物未通过胃肠道，所以可使药物免受胃肠液酸碱性的影响以及酶的破坏，同时也避免了肝脏对药物的“首过作用”，吸收迅速起效快，主要适用于急症的治疗，如硝酸甘油片、喘息定片等。另一种将药片放在上唇与门齿牙龈一侧之间的高处的唇颊片，通过颊黏膜被吸收，既有速效作用又有长效作用。

(8) 含片 (buccal tablets)：指含在口腔中缓缓溶解而发挥局部治疗作用的片剂，能对口腔及咽喉等局部产生较久的药效，用于局部的抗炎、杀菌、收敛、止痛或局部麻醉作用等。如喉炎片、复方草珊瑚含片等。含片比一般内服片大而硬，味道适口。

(9) 植入片 (implant tablets)：指埋植到人体皮下缓缓溶解、吸收的片剂，一般长度不大于 8mm 的圆柱体，灭菌后单片避菌包装。植入片植入体内后可缓缓释药、维持疗效几周、几个月直至几年，因而，需要长期使用的药物制成植入片较为适宜，例如将避孕药物制成植入片。

(10) 可溶片 (solution tablets)：指临用前加缓冲溶液或水溶解成一定浓度药物溶液后而使用的片剂，如供滴眼用的白内停片、供漱口用的复方硼砂漱口片和呋喃西林漱口片、供消毒用的升汞片等。可溶片的组成成分必须均为可溶物。

(11) 缓释片 (sustained release tablets)：指含有延缓崩解物料或包有延缓溶出包衣材料或采用新技术制备的药片，能使药物缓慢释放而延长作用。如长效氨茶碱片等缓释片系指口服给药后

在机体内缓慢释放药物，使达到有效血药浓度，并能维持相当长作用时间的片剂。

(12) 控释片 (controlled release tablets)：指在水中或规定的释放介质中缓慢地恒速或接近恒速释放药物的片剂。应符合现行药典关于控释制剂的有关要求，并进行释放度检查。

(13) 阴道片 (vaginal tablets)：也称阴道塞入剂，它可以塞入阴道用于局部治疗。阴道片通过压制而成并且成一定形状，由阴道片与塑料塞入装置构成一体包装。如鱼腥草素外用片治疗慢性子宫颈炎、Vegifem 雌二醇阴道片用于老年性阴道炎的治疗等。

2. 质量要求 《中国药典》(2010 年版) 二部附录Ⅰ"片剂"中规定，片剂在生产和贮存期间应满足如下的要求：① 原料药与辅料混合均匀；② 具挥发性或对光、热不稳定的药物，制备过程中应采取措施避免成分损失或失效；具有不适的臭味、胃刺激性、易潮解或遇光易变质的药物，制成片剂后可包糖衣或薄膜衣 (肠溶衣)；③ 片剂的重量差异、崩解时限、溶出度或释放度、含量均匀度等应符合规定；④ 压片前物料或颗粒应控制水分，防止片剂在贮存期发霉变质；⑤ 片剂外观完整光洁、色泽均匀，硬度及耐磨性适宜；⑥ 片剂应注意储藏环境的温度和湿度，除另有规定外，片剂应密封储藏，在储藏期间应防止潮解、发霉、变质或失效，并应符合微生物限度检查的要求。

其中，崩解时限、重量差异、分散均匀性、微生物限度以及对具体品种的特殊要求，在《中国药典》中都有明确的规定，在实际生产中必须用这些标准严格控制每一批产品的质量。

第 2 节 片剂常用的辅料

一、概述

1. 辅料的概念 药用辅料 (adjuvants) 指在生产药品和调配处方时使用的附加剂，是除活性成分 (主药) 之外一切物料的总称，也叫作赋形剂 (excipients)。药用辅料除了赋形、充当载体、提高稳定性外，还具有增溶、助溶、缓释、控释等重要功能。

2. 加入辅料的目的 在于确保压片物料的流动性、润滑性、可压性及其成品的崩解性等。辅料选用不当或用量不适，不但可能影响制片过程，而且会影响片剂的质量、稳定性及其疗效的发挥。

3. 辅料的条件 片剂辅料必须具有① 较高的物理和化学稳定性；② 不与主药及其他辅料起反应；③ 不影响主药的释放、吸收和含量测定；④ 对人体无害；⑤ 价廉易得。

4. 辅料的类型 根据所起作用不同，将片剂辅料分成填充剂、润湿剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂五大类。

二、填充剂

1. 填充剂的概念 填充剂 (fillers) 或称为稀释剂 (diluents)，指用来增加片剂的重量或体积、利于成形和分剂量从而便于压片的辅料；有时也称为吸收剂 (absorbents)，是指用于吸收原料药中含有的挥发油、脂肪油或其他液体以利于压片的辅料。

2. 常用的填充剂 根据来源分为天然和半合成填充剂 2 类 (图 9-1)。

(1) 天然填充剂

1) 淀粉 (starch)：① 有玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉，其中药用淀粉以玉米淀粉为主；② 为白色细腻的粉末，性质稳定，淀粉不溶于冷水及醇中，但在水中加热到 72℃ 可糊化；

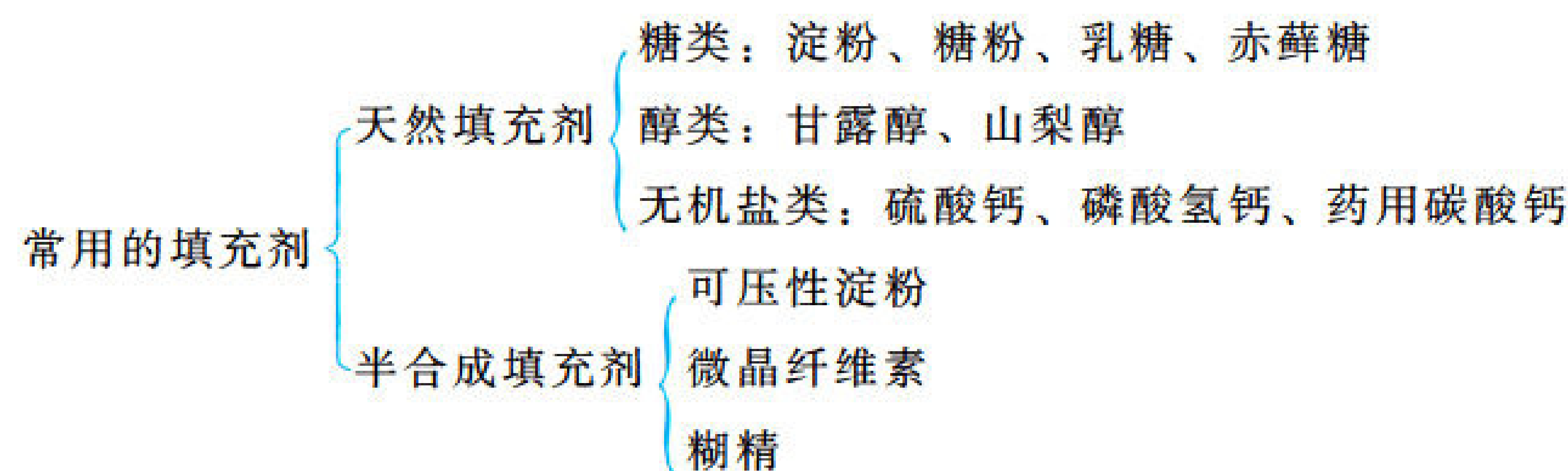


图 9-1 片剂常用填充剂的组成图

③ 为最常用的稀释剂，亦可作为吸收剂；④ 性质稳定，可与大多数药物配伍，吸湿性小，外观色泽好，价格便宜；⑤ 可压性较差，因此常与可压性较好的糖粉、糊精、乳糖等混合使用，可改善其可压性。

2）乳糖（lactose）：① 是一种优良的片剂填充剂，易溶于水，无吸湿性，具有良好的流动性和可压性；② 性质稳定，可与大多数药物配伍，制成的片剂光洁、美观，硬度适宜，释放药物较快，较少影响主药的含量测定，久贮不延长片剂的崩解时限，尤其适用于吸湿性药物；③ 用特殊工艺生产的非结晶乳糖（喷雾干燥乳糖）流动性、可压性良好，可供粉末直接压片使用。

3）糖粉（sugar）：① 是结晶性蔗糖经低温干燥粉碎后而形成的白色粉末，为片剂优良的填充剂，兼有矫味作用；② 黏合力强，可用来增加片剂的硬度，并使片剂的表面光滑美观，多用于口含片、咀嚼片及纤维性中药或质地疏松的药物制片；③ 具吸湿性，用量过多会使制粒、压片困难，久贮使片剂硬度增加；④ 酸性或强碱性药物能促使蔗糖转化，增加其吸湿性，一般不单独使用；⑤ 常与淀粉、糊精配合使用，三者选择合适比例配合，可作为乳糖的代用品（淀粉 7 份、糊精 1 份、糖粉 1 份的混合物来代替）。

4）甘露醇（mannitol）：白色结晶性粉末，清凉味甜，易溶于水，在口中无砂砾感，是咀嚼片、口含片的主要填充剂和矫味剂。

5）山梨醇（sorbitol）：① 与甘露醇一样是光学异构体，为白色结晶性粉末，无臭，易吸湿，具有凉爽的甜味，甜度为蔗糖的 0.6～0.7 倍；② 近年来用作咀嚼片的填充剂和黏合剂，价格较甘露醇低廉；③ 缺点为引湿性强，在相对湿度稍高的环境下（65%以上）即失去流动性，并有结块黏冲现象，因此常和甘露醇配合使用，互补不足；④ 可与等量的磷酸氢钙配合，作为直接压片的填充剂。

6）赤藓糖（erythritol）：近年来开发的赤藓糖，溶解速度快、有较强的凉爽感，口服后不产生热量，在口腔内 pH 值不下降（有利于牙齿的保护），是制备口腔速溶片的最佳辅料。

7）无机盐类：① 主要是一些无机钙盐，如硫酸钙、磷酸氢钙及药用碳酸钙等。② 其中硫酸钙较为常用，在片剂辅料中常使用硫酸钙二水合物，该无机盐不溶于水，无吸湿性，性质稳定，可与大多数药物配伍；对油类有较强的吸收能力，并能降低药物的吸湿性，常作为填充剂和挥发油的吸收剂。③ 磷酸氢钙为白色细微粉末或晶体，呈微酸性，具良好的稳定性和流动性，为中药浸出物、油类及含油浸膏的良好吸收剂，并有减轻药物吸湿性的作用。

（2）半合成填充剂

1）可压性淀粉（compressible starch）：又称预胶化淀粉（pregelatinized starch），是新型的多功能药用辅料，有良好的可压性、流动性、自身润滑性和干黏合性，并有较好的崩解作用，制成的片剂硬度、崩解性均较好，尤适于粉末直接压片。

2）微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC）：① 是纤维素部分水解而制得的聚合度较小的结晶性纤维素，具有良好的可压性，有较强的结合力，压成的片剂有较大硬度，可作为粉末

直接压片的“干黏合剂”使用；② 国外产品的商品名为 Avicel，并根据粒径的不同有若干规格；③ 国产微晶纤维素已在国内得到广泛应用，但其质量有待于进一步提高，产品种类也有待于丰富；④ 片剂中含 20%微晶纤维素时崩解较好。

3）糊精（dextrin）：① 分子式与分子量分别为 $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$ 和 4500～85 000，是淀粉水解的中间产物，为白色或微黄色粉末，微溶于水，能溶于沸水中成黏胶状溶液，不溶于醇和醚；② 具有较强的黏结性，应用时要严格控制糊精和润湿剂的用量，否则易使颗粒过硬，造成片面出现麻点、水印等现象，可使片剂崩解时限超限或溶出迟缓；③ 如果在含量测定时粉碎与提取不充分，将会影响测定结果的准确性和重现性；④ 很少单独使用糊精，常与糖粉、淀粉配合使用。

三、润湿剂

1. 润湿剂的概念 加入适当的能诱发某些药物粉末本身固有黏性的液体称为润湿剂（moistening agents）。

2. 常用的润湿剂

（1）纯化水：① 一般多用蒸馏水或去离子水。不适用于易溶于水或易水解的药物；② 由于物料往往对水的吸收较快，应用时，应注意避免发生湿润不均匀的现象。

（2）乙醇：① 凡药物具有黏性，但遇水后黏性过强而不易制粒；或遇水受热易变质；或药物易溶于水难以制粒；或干燥后颗粒过硬，影响片剂质量者，均宜采用不同浓度的乙醇作为润湿剂；② 随着乙醇浓度的增大，润湿后所产生的黏性降低，因此，醇的浓度要视原辅料的性质而定，一般为 30%～70%；③ 中药浸膏片亦常用乙醇做润湿剂。

四、黏合剂

1. 黏合剂的概念 能使无黏性或黏性较小的物料聚集黏结成颗粒或利于压缩成形的辅料称为黏合剂（adhesives）。黏合剂有固体型和液体型两类，一般液体型的黏合作用较大，固体型往往兼有填充剂的作用。黏合剂的合理选用及其用量关系到片剂的成形，影响到有效成分的溶出及片剂的生物利用度。

2. 常用的黏合剂 根据来源分为天然、半合成和合成 3 类（图 9-2）。

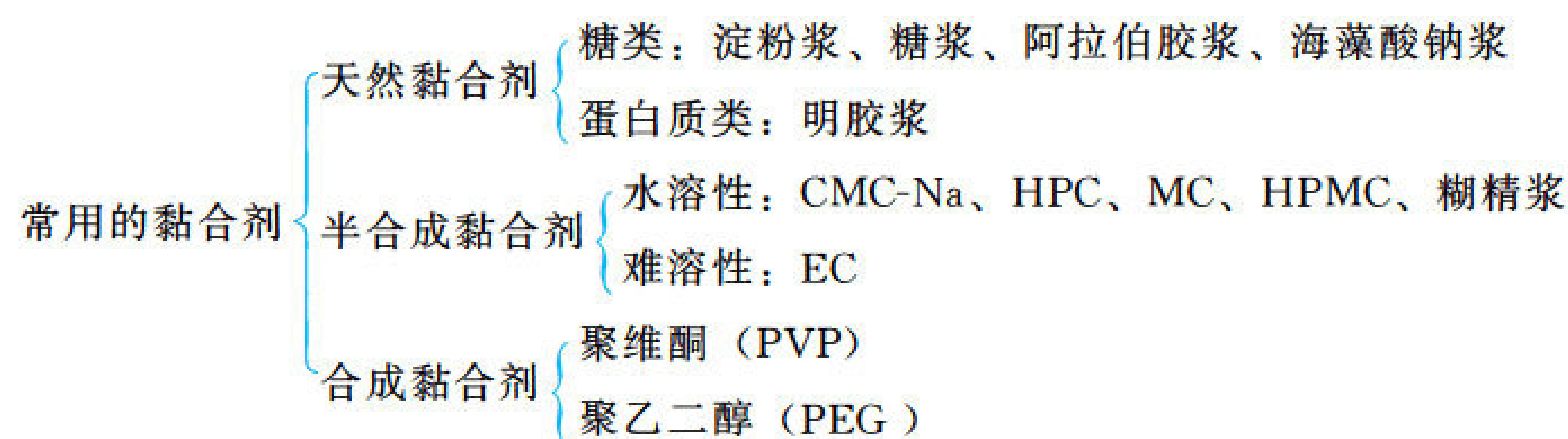


图 9-2 片剂常用黏合剂的组成图

（1）天然黏合剂

1）淀粉浆：①是片剂中最常用的黏合剂，常用 8%～15%的浓度，并以 10%淀粉浆最为常用；若物料可压性较差，可再适当提高淀粉浆的浓度到 20%，相反，也可适当降低淀粉浆的浓度，如氢氧化铝片即用 5%淀粉浆作黏合剂。② 制法主要有煮浆和冲浆两种方法，都是利用了淀粉能够糊化的性质。糊化后，淀粉的黏度急剧增大，从而可以作为片剂的黏合剂使用。③ 冲浆法是将淀粉混悬于少量（1～1.5 倍）水中，然后根据浓度要求冲入一定量的沸水，不断搅拌糊化而成；煮浆法是将淀粉混悬于全部量的水中，在水浴中加热并不断搅拌至糊化。④ 因为淀粉价廉易

得且黏合性良好，所以凡在使用淀粉浆能够制粒并满足压片要求的情况下，大多数选用淀粉浆这种黏合剂。

2）糖浆：①为蔗糖的水溶液，其黏合力强，适用于纤维性强、弹性大以及质地疏松的药物；②使用浓度为50%～70%，常与淀粉浆或胶浆混合使用；③不宜用于酸、碱性较强的药物，以免产生转化糖而增加吸湿性，不利制片。

3）阿拉伯胶浆：①具有强黏合性，多用于可压性差的松散性药物或作为硬度要求大的口含片的黏合剂；②使用时应注意浓度和用量，若浓度过高、用量过大会影响片剂的崩解和药物的溶出；③主要用于口含片及轻质或易失去结晶水的药物。

4）海藻酸钠浆（sodium alginate）：①海藻酸（alginic acid）是从海藻中得到的多聚物，由*D*-甘露糖醛酸和葡萄糖醛酸组成，其盐类如海藻酸钠可作为片剂的黏合剂。②海藻酸钠应用较多，黏合力亦较强，溶液浓度一般为3%～5%，用以制粒压片时可改善裂片现象。

5）明胶浆：①明胶（gelatin）：溶于水形成胶浆，其黏性较大，制粒时明胶溶液应保持较高温度，以防止胶凝，缺点是制粒物随放置时间变硬；②适用于松散且不易制粒的药物以及在水中不需崩解或延长作用时间的口含片等；③明胶浆一般的浓度为10%～20%，如用其醇溶液，浓度可略降低；④缺点与糖浆相似，压制的片剂在贮放期间会逐渐变硬。

（2）半合成黏合剂：纤维素是在自然界分布最广也是最重要的多糖之一。在纤维素的化学结构中，链中的每个葡萄糖单元均含有3个具有化学反应活性的羟基。通过与羟基的化学反应可制备一系列具有不同羟基取代基的纤维素衍生物，具有各种不同的优异性能，纤维素衍生物已成为应用最广的药用高分子辅料。

1）羧甲基纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium，CMC-Na）：①是纤维素的羧甲基醚化物，不溶于乙醇、氯仿等有机溶剂；②溶于水时，最初粒子表面膨化，然后水分慢慢地浸透到内部而成为透明的溶液，在初步膨化和溶胀后加热至60～70℃；③用作黏合剂的浓度一般为1%～2%，其黏性较强，常用于可压性较差的药物，但应注意是否造成片剂硬度过大或崩解超限。

2）羟丙基纤维素（hydroxypropylcellulose，HPC）：①是纤维素的羟丙基醚化物，含羟丙基53.4%～77.5%；②其性状为白色粉末，易溶于冷水，加热至50℃发生胶化或溶胀现象；③可溶于甲醇、乙醇、异丙醇和丙二醇中；④既可做湿法制粒的黏合剂，也可作为粉末直接压片的黏合剂。

3）甲基纤维素（methylcellulose，MC）：①是纤维素的甲基醚化物，含甲氧基26.0%～33.0%；②具有良好的水溶性，可形成黏稠的胶体溶液而作为黏合剂使用。

4）羟丙甲基纤维素（hydroxypropylmethylcellulose，HPMC）：①是一种最为常用的薄膜衣材料，因其溶于冷水成为黏性溶液，故亦常用其2%～5%的溶液作为黏合剂使用；②制备HPMC或MC水溶液时，最好先将HPMC或MC加入到总体积20%～30%的热水（80～90℃）中，充分分散与水化，然后在冷却条件下，不断搅拌，加冷水至总体积。

5）糊精浆：黏性介于淀粉浆与糖浆之间，其主要使粉粒表面黏合。亦有配成10%糊精浆与10%淀粉浆合用，也可作为干黏合剂使用。

6）乙基纤维素（ethylcellulose，EC）：①是纤维素的乙基醚化物，含乙氧基44.0%～51.0%；②不溶于水，在乙醇等有机溶剂中的溶解度较大，并根据其浓度的不同产生不同强度的黏性，可用其乙醇溶液作为对水敏感的药物的黏合剂；③良好的黏附性能使以它为黏合剂的药物制剂具有较好的机械性能，不易产生碎片和缺角，而其疏水性也使得高黏度的EC作为黏合剂时具有明显的阻滞释药的性能。目前，常利用这一特性，作为载体或包衣材料用于缓释、控释制

剂中。

（3）合成黏合剂

1）聚维酮：①即聚乙烯吡咯烷酮（polyvinyl pyrrolidone，PVP），其水溶液适用于咀嚼片；②PVP干粉为粉末直接压片的干燥黏合剂，能增加疏水性药物的亲水性，有利片剂崩解；③其3%～5%的无水乙醇溶液可用于泡腾片的制粒；④5%～10%PVP水溶液是喷雾干燥制粒时的良好黏合剂。

2）聚乙二醇（PEG）：①根据分子量不同有多种规格，其中PEG4000、PEG6000常用于黏合剂；②PEG溶于水和乙醇中，制得的颗粒压缩成形性好，片剂不变硬，适用于水溶性与水不溶性物料的制粒。

五、崩解剂

1. 崩解剂的概念　崩解剂（disintegrants）是使片剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒的辅料，除了含片、舌下片、咀嚼片、缓（控）释片以及某些特殊用途的片剂以外，一般的片剂中都应加入崩解剂。

2. 片剂的崩解机制　水分的透入是片剂崩解的首要条件，而水分透入的快慢与片剂内部具有的孔隙状态有关。尽管片剂的外观为一压实的片状物，但实际上它却是一个多孔体，在其内部具有很多孔隙并互相连接而构成一种毛细管的网络，它们曲折回转、互相交错，有封闭型的也有开放型的。水分正是通过这些孔隙而进入到片剂内部，通过不同的崩解机制破坏该多孔体从而达到将片剂崩解成颗粒的目的。片剂的崩解机制与所用崩解剂及所含药物的性质有关，主要有以下几点：

（1）毛细管作用：片剂具有许多毛细管和孔隙，与水接触后水即从这些亲水性通道进入片剂内部，强烈的吸水性使片剂润湿而崩解。淀粉及其衍生物和纤维素类衍生物的崩解作用多与此相关。

（2）膨胀作用：崩解剂吸水后充分膨胀，自身体积显著增大，使片剂的黏结力瓦解而崩散。羧甲基淀粉及其钠盐的崩解作用主要在于其强大的膨胀作用。

（3）产气作用：泡腾崩解剂遇水产生气体二氧化碳，借气体的膨胀而使片剂崩解。

（4）润湿热作用：有些药物在水中溶解时产生热量，使片剂内部、残存的空气膨胀，促使片剂崩解。

其他机制尚有可溶性原、辅料遇水溶解使片剂崩解或蚀解；表面活性剂因能改善颗粒的润湿性而促进崩解；辅料中加用了相应的酶，因酶解作用而有利崩解等。

3. 常用的崩解剂　根据来源分为天然、半合成和合成崩解剂3类（图9-3）。

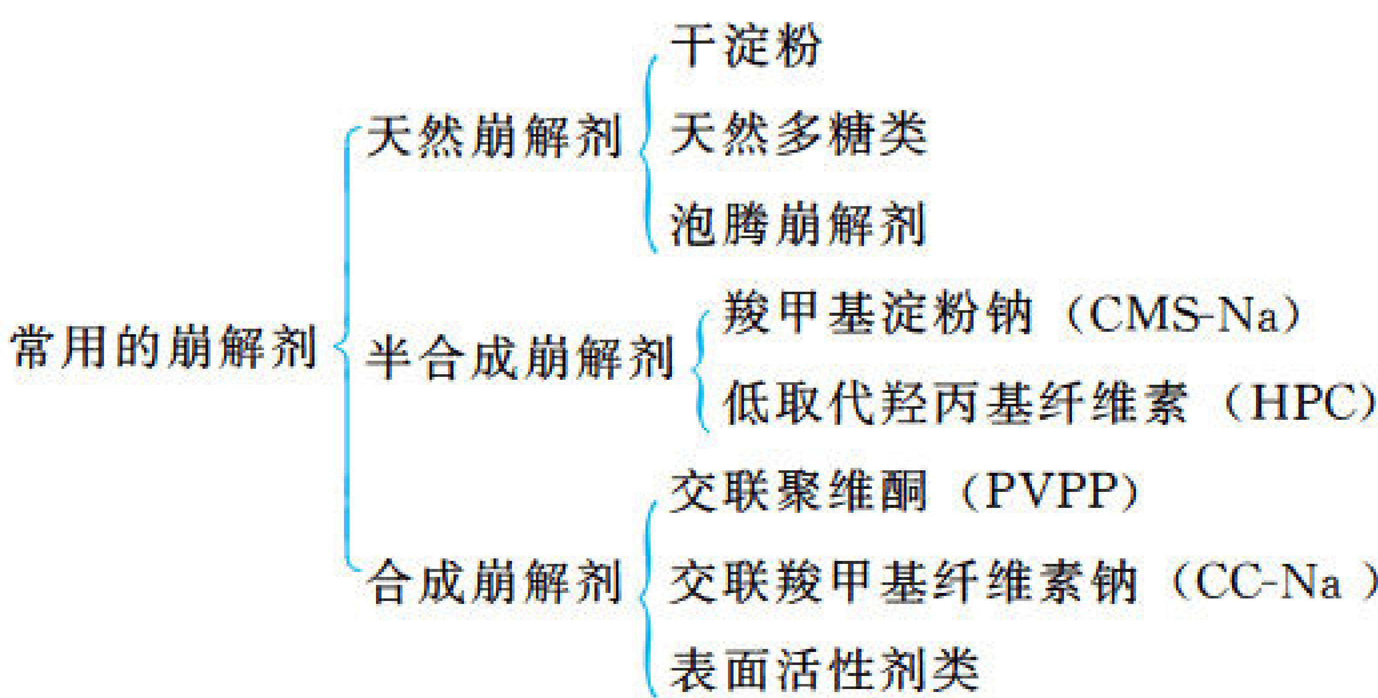


图9-3　片剂常用崩解剂的组成图

（1）天然崩解剂

1）干淀粉：①是一种最为经典的崩解剂，用前需要100℃干燥1h，使其含水量在8%以下，吸

水性较强且有一定的膨胀性。②对易溶性药物的片剂作用较差，较适用于不溶性或微溶性药物的片剂。这是因为易溶性药物遇水溶解产生浓度差，使片剂外面的水不易通过溶液层而透入到片剂的内部，阻碍了片剂内部淀粉的吸水膨胀。③因淀粉的可压性较差，遇湿受热易糊化，故用量不宜过多，湿粒干燥温度亦不宜过高，否则将影响成品的硬度和崩解度。

2）天然多糖类：①包括大豆多糖、茯苓多糖等，为天然高效崩解剂，不含糖、淀粉和钠，能很好用于营养食品、糖尿病患者食品和低热量保健食品；②该类多糖吸水性强，并具有较高的松密度和膨胀性，在崩解过程中呈粉末状均匀分散，增加了片剂的崩解能力，提高了片剂的崩解效率；③不仅可和其他崩解剂混合使用，也可单独用作高效崩解剂。

3）泡腾崩解剂（effervescent disintegrants）：①是专用于泡腾片的特殊崩解剂，最常用的是由碳酸氢钠与枸橼酸组成的混合物；②遇水时，上述两种物质连续不断地产生二氧化碳气体，使片剂在几分钟之内迅速崩解；③制备时为避免崩解剂成分接触（一旦受潮将造成崩解剂失效），可将碳酸氢钠制成微囊，再与枸橼酸（或酒石酸）混合均匀。

（2）半合成崩解剂

1）羧甲基淀粉钠（carboxymethylstarch sodium，CMS-Na）：①是一种白色无定形的粉末，吸水膨胀作用非常显著，吸水后可膨胀至原体积的300倍（有时出现轻微的胶黏作用），是一种性能优良的崩解剂；②其用量一般为1%～6%，特别适用于粉末直接压片。

2）低取代羟丙基纤维素（L-HPC）：①是羟丙基含量为7%～19%的低取代纤维素衍生物，主要作片剂崩解剂和黏合剂；②其优良的黏结性和膨胀性，应用时利于压制成形，能提高片剂的硬度和外观的光亮度，长期保存崩解度不受影响，是国内近年来应用较多的一种崩解剂；③由于具有很大的表面积和孔隙度，所以它有很好的吸水速度和吸水量，其吸水膨胀率在500%～700%（取代基占10%～15%时），崩解后的颗粒也较细小，故而有利于药物的溶出；④一般用量为2%～5%。

（3）合成崩解剂

1）交联聚乙烯吡咯烷酮（polyvinyl polypyrollidone cross-linked，PVPP）：①亦称交联聚维酮（crospovidone）；②是白色、流动性良好的粉末，在水、有机溶剂及强酸强碱溶液中均不溶解；③遇水能迅速将水引入，促使其网络结构膨胀产生崩解作用。

2）交联羧甲基纤维素钠（croscarmellose sodium，CCNa）：①为交联的、部分羧甲基化的纤维素钠盐，白色或类白色粉末；有吸湿性；②由于交联键的存在，故不溶于水，但能吸收数倍于本身重量的水而膨胀，所以具有较好的崩解作用，一般用量为1%～2%；③与羧甲基淀粉钠合用时，崩解效果更好，但与干淀粉合用时崩解作用会降低。

3）表面活性剂类：①为辅助崩解剂，能降低水分与药物之间的界面张力，能增加药物的润湿性，促进水分透入、使片剂容易崩解；②常用的表面活性剂，如聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠等，用量一般为0.1%～0.2%。

4. 崩解剂的加入方法　在生产中，一般采用外加法、内加法或内外加法来达到预期的崩解效果。

（1）一般崩解剂的加入

1）外加法：就是将崩解剂压片之前加入到干颗粒中，因此，片剂的崩解将发生在颗粒之间。

2）内加法：就是在制粒过程中加入一定量的崩解剂，因此，片剂的崩解将发生在颗粒内部。

3）内外加法：内加一部分崩解剂，然后再外加一部分崩解剂，可以使片剂的崩解既发生在颗粒内部又发生在颗粒之间，从而达到良好的崩解效果，通常外加崩解剂量占崩解剂总量的25%～

50%，内加崩解剂量占崩解剂总量的 50%～75%（崩解剂总量一般为片重的 5%～20%）。

（2）泡腾崩解剂的加入：泡腾崩解剂的酸、碱组分一般应分别与处方药料或其他赋形剂制成干燥颗粒后，再行混合。

（3）表面活性剂的加入：一般制成醇溶液喷在干颗粒上，或溶解于黏合剂内，或与崩解剂混合后加于干颗粒中。

六、润滑剂

1. 润滑剂的概念 润滑剂（lubricants）是一个广义的概念，是助流剂、抗黏着剂和润滑剂（狭义）的总称。

（1）助流剂：用以降低颗粒间摩擦力，增加颗粒的流动性，保证片重恒定的辅料称为助流剂（glidants）。

（2）抗黏着剂：防止压片物料黏着于冲模表面，使片剂表面光洁的辅料称为抗黏着剂（anti-adherents）。

（3）润滑剂：降低颗粒或片剂与冲模间摩擦力，易于出片，减少冲模磨损的辅料称为润滑剂（lubricants）。

一种理想的润滑剂应该兼具上述助流、抗黏和润滑 3 种作用。但在目前现有的润滑剂中，尚没有这种理想的润滑剂。

2. 常用的润滑剂 根据溶解性能分为疏水性和亲水性润滑剂 2 类（图 9-4）。

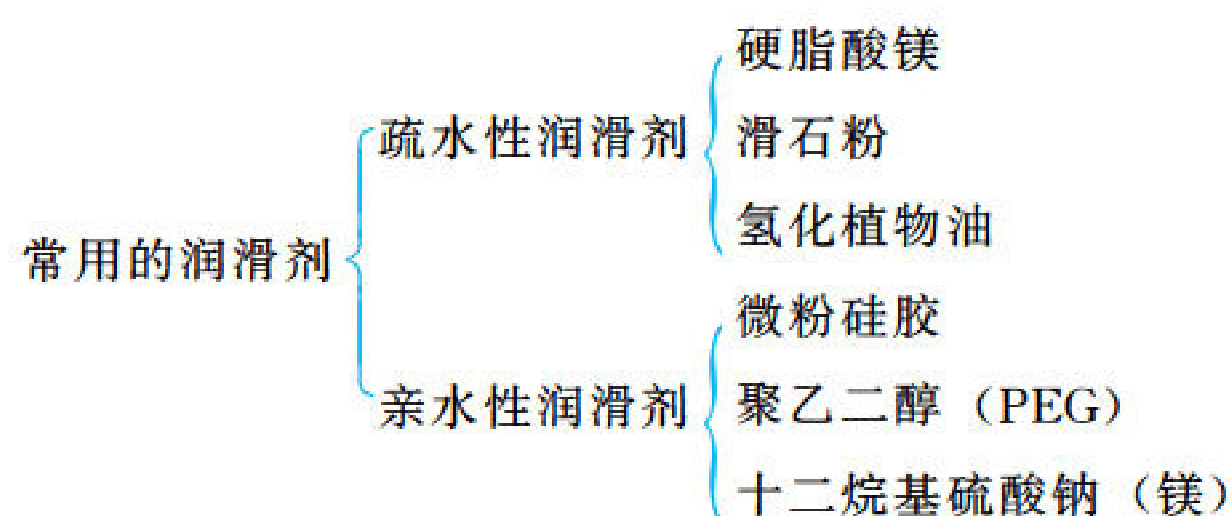


图 9-4 片剂常用润滑剂的组成图

（1）疏水性润滑剂：本类润滑剂用量过大时，由于其疏水性，会造成片剂的崩解（或溶出）迟缓。

1）硬脂酸镁（magnesium stearate）：① 为疏水性润滑剂，易与颗粒混匀，压片后片面光滑美观，应用最广，用量一般为 0.1%～1%；② 不宜用于乙酰水杨酸、某些抗生素药物及多数有机碱盐类药物的片剂；③ 硬脂酸锌和硬脂酸钙也可用作润滑剂，其中硬脂酸锌多用于粉末直接压片。

2）滑石粉（talc）：① 主要作为助流剂使用，它可将颗粒表面的凹陷处填满补平，减低颗粒表面的粗糙性，从而达到降低颗粒间的摩擦力、改善颗粒流动性的目的；② 润滑性、附着性较差，常用量一般为 0.1%～3%，最多不要超过 5%。

3）氢化植物油（hydrogenated vegetable oil）：① 是以喷雾干燥法制得，是一种润滑性能良好的润滑剂；② 应用时，将其溶于轻质液状石蜡或己烷中，然后将此溶液喷于颗粒上，以利于均匀分布，润滑效果主要在片剂外表面，以克服黏冲等问题。

（2）亲水性润滑剂

1）微粉硅胶（aerosil）：① 是粉末直接压片优良的助流剂、润滑剂、抗黏着剂；② 其性状为轻质白色无水粉末，无臭无味，比表面积大，常用量为 0.1%～0.3%；③ 亲水性能很强，用量在 1%以上时可加速片剂的崩解，且使片剂崩解成细粒，有利于药物的吸收。

2）聚乙二醇类（PEG4000、6000 或 20 000）：① 作为水溶性润滑剂，具有良好的润滑效果，适用于能完全溶解的片剂，如维生素 C 沸腾片等，片剂的崩解与溶出不受影响；② 用 50μm 以下的粉粒压片时可以达到良好的润滑效果；③ 小于 50μm 以下的聚乙二醇 4000 或 6000 粉末，需用气流式粉碎机（流能磨）处理，一般的粉碎方法是难以达到的。

3）十二烷基硫酸钠（镁）：水溶性表面活性剂，具有良好的润滑效果，不仅能增强片剂的强度，而且促进片剂的崩解、药物溶出及体内吸收过程。

七、其他辅料

除了上述常用片剂辅料以外，片剂中还加入一些着色剂、矫味剂等辅料以改善外观和口味，但无论加入何种辅料，都应符合药用的要求，都不能与主药发生反应，也不应妨碍主药的溶出和吸收。近年来，国家食品药品监督管理局（SFDA）不断完善相关的法律法规来强化对药用辅料的监管。目前，涉及药用辅料行业的法规和标准主要有《药品管理法》、《药用辅料生产质量管理规范》以及《药用辅料注册资料申报要求》，《中国药典》（2010 年版）增加了"药用辅料附录"，收录的药用辅料有 132 种。在完善相关的国家政策、法律法规的基础上，我国将进一步健全药用辅料的标准体系，促使我国药用辅料标准与国际标准的逐步接轨。

第 3 节 片剂的制备

一、片剂制备的条件

片剂制备的必须满足两个重要前提条件，即用于压片的物料（颗粒或粉末）应该具有良好的流动性和良好的可压性。

1. 可压性 首先，片剂是在较大的压力下压制成形的，在加压的初期，颗粒（或粉末）被挤紧，发生移动或滑动，从而接触更为紧密；随着压力的增加，颗粒间的距离和间隙进一步缩小并产生塑性或弹性变形，同时也有部分颗粒被压碎（比表面积急剧增加）并填充于颗粒的间隙当中；当达到一定压力时，颗粒间的距离非常小（10^{-8}～10^{-7}m），分子间的内聚力足以使颗粒固结成为整体的片状物。因此，物料良好的可压性是片剂压制成形的基础。这种可压性实际上就是指物料在受压过程中可塑性的大小，可塑性大即可压性好，亦即易于成形，在适度的压力下，即可压成硬度符合要求的片剂；反之，则需选用可压性较好的辅料来调整或改善原物料的可压性，才能压成合格的片剂。

2. 流动性 除了可压性的要求外，在片剂的生产中还要求物料具有良好的流动性，否则，它们将难以顺利地流入压片机的模孔，或者流入量忽多忽少，造成片剂重量差异过大及含量不均匀。

二、片剂的制备方法

为了满足这两个前提条件，产生了不同的制备方法。例如，某些药物呈立方体结晶（如氯化钾等），具有良好的流动性和可压性，经干燥即可直接压片；而另一些药物呈鳞片状结晶，可压性及流动性都很差，需加入适当辅料及黏合剂，制成流动性和可压性都较好的颗粒后再压片，即制粒压片。

大多数片剂都需要事先制成颗粒才能进行压片，这是由原料物性所决定的。制成颗粒主要是增加其流动性和可压性；增加物料的流动性，减少细粉吸附和容存的空气以减少片剂的松裂，避

免粉末分层和细粉飞扬。根据制粒方法的不同，又分为湿法制粒压片和干法制粒压片，片剂常用的制备方法如图 9-5 所示。

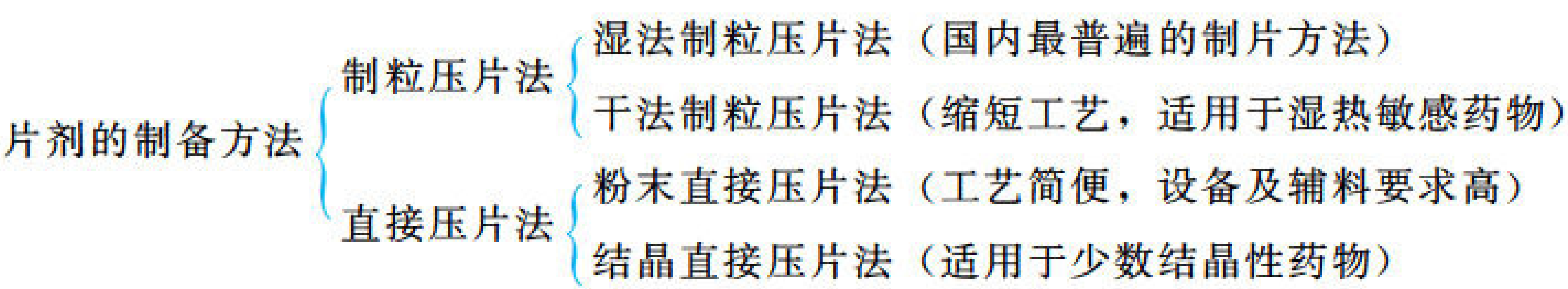


图 9-5　片剂的制备方法及其特点

（一）湿法制粒压片法

1. 含药湿法制粒压片　是将药物和辅料的粉末混合均匀后加入液体黏合剂或润湿剂制备颗粒的方法。

（1）工艺流程：湿法制粒压片的制备过程主要包括原料的准备、药物的混合、制备颗粒、压片前处理、压片、分装、质量检验等工序。其中制颗粒是将药物细粉添加液态黏合剂或润湿剂，做成适宜大小的颗粒，以增加其流动性，使容易均匀地填入模孔中，防止黏冲，以利于压片的关键操作（图 9-6）。

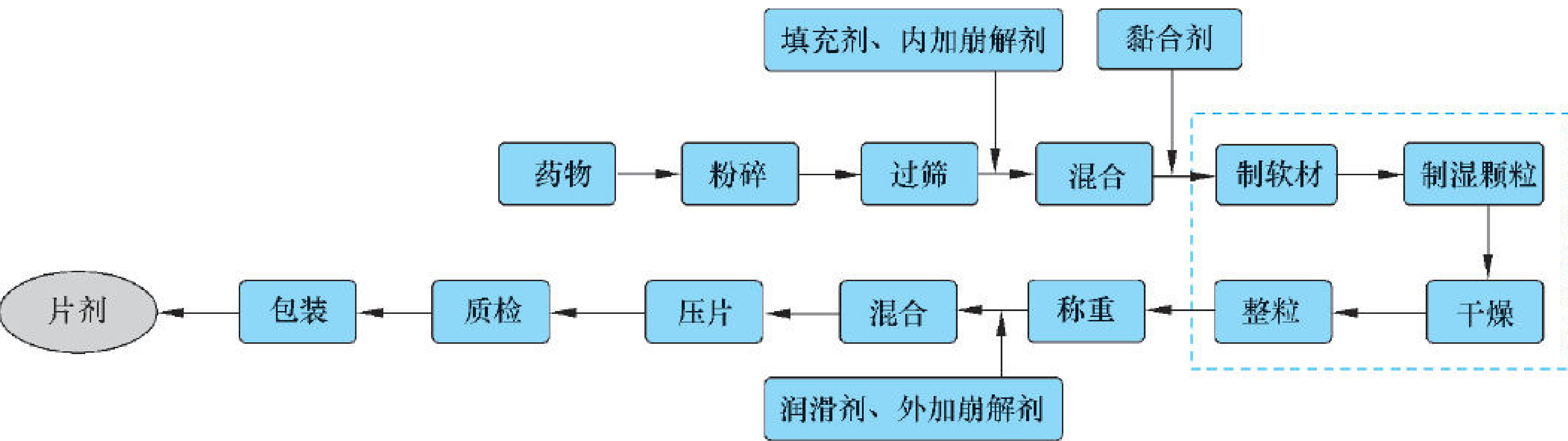


图 9-6　含药湿法制粒压片法制备片剂的工艺流程

（2）适用性：主要适用于对湿、热稳定、且需要采用制粒的办法改善其可压性及流动性的药物。

2. 空白颗粒压片法　如果处方中主药的剂量很小或对湿、热很不稳定，则可先制成不含药的空白干颗粒。另将主药溶于乙醇喷洒在干颗粒上，密封贮放数小时后压片，这种方法常称为“空白颗粒压片法”。

（1）工艺流程：如图 9-7 所示。

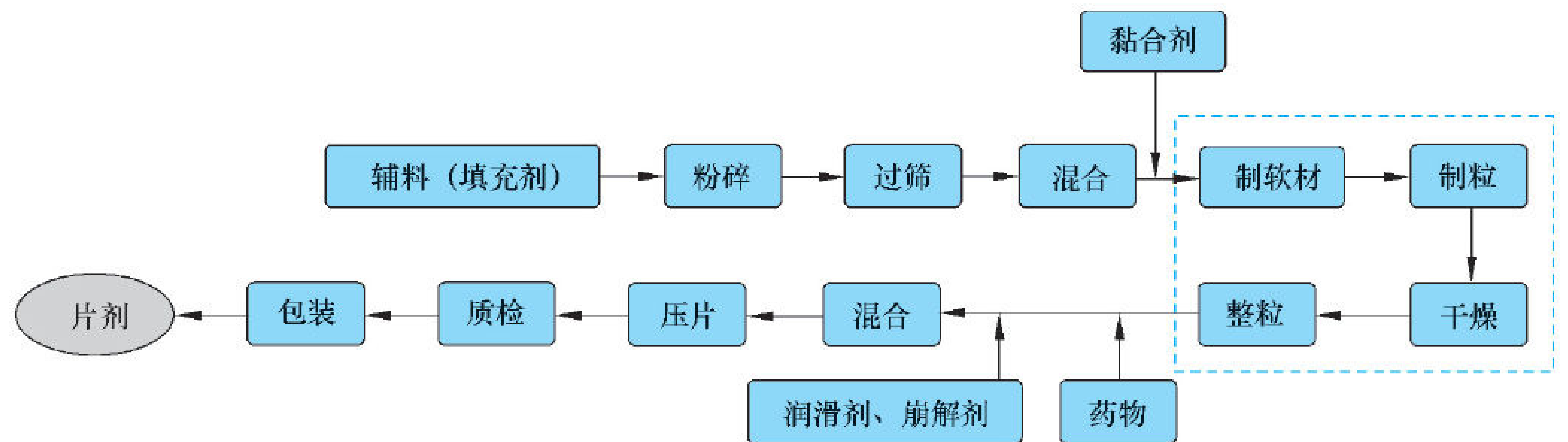


图 9-7　空白颗粒压片法制备片剂的工艺流程

(2) 适用性：该法适合于对湿热敏感不宜制粒，而且压缩成形性差的药物，也可用于含主药很少物料，这些药可借助辅料的优良压缩特性顺利制备片剂。

3. 制软材　将处方量的主药和辅料粉碎并混合均匀后，置于混合机内，加入适量的润湿剂或黏合剂，搅拌均匀，制成松、软、黏、湿度适宜的软材。黏合剂的用量与原料的理化性质及黏合剂本身的黏度皆有关。一般情况下，黏合剂的用量多、湿混的强度大、时间长，将使制得的颗粒密度较大或硬度较大。软材质量以“轻握成团，轻压即散”为准。近年来已有人采用仪表测量混合机内颗粒的动量扭矩，自动控制软材制备的终点，从而保证了软材的质量，加强了生产的科学性。

4. 制湿颗粒　制备湿颗粒的方法详见本书第 6 章。

5. 干燥　除了流化或喷雾制粒法制得的颗粒已被干燥以外，其他方法制得的颗粒必须再用适宜的方法加以干燥，以除去水分、防止结块或受压变形。干燥的温度应根据药物的性质而定，一般为 40～60℃。干燥的程度应根据具体品种的不同而保留适当的水分，一般为 3%左右。

6. 整粒　具体操作详见本书第 6 章。

7. 称重与混合　整粒完成后称重，向颗粒中加入一定量的润滑剂（外加的崩解剂亦在此时加入），然后置于混合筒内进行“总混”。如果处方中有挥发油类物质，可先从干颗粒内筛出适量细粉，吸收挥发油，然后再与干颗粒混匀。

8. 压片

(1) 片重的计算：药物制成干颗粒时，由于经过了一系列的操作过程，原料药必将有所损耗，因此应对颗粒中主药的实际含量进行测定，或调整片重，或增加投料量。如果片数和片重未定时，则先称出颗粒总重量然后计算相当于多少个单服重量，再依照单服重量的颗粒之重量，决定每次服用的片数，进一步计算出每片的重量。若配方中规定了每批原材料应制的片数及每片重量时，则所得的干颗粒重应恰好等于片数与片重之积，即干颗粒总重量（主料加辅料）等于片数乘以片重。如果干颗粒总重量小于片数乘以片重时，则应补充淀粉等辅料，使两者相等。

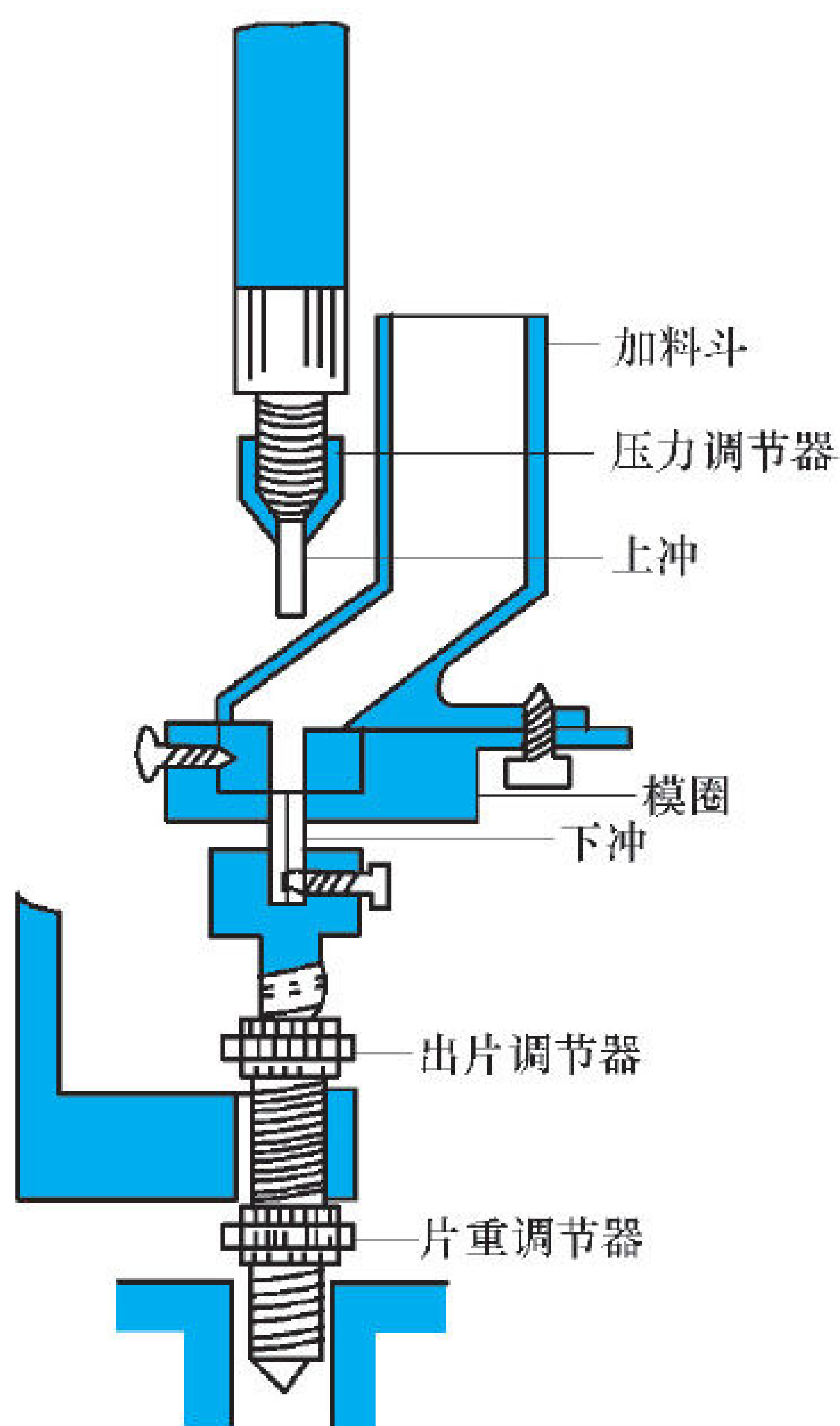


图 9-8　单冲压片机构造示意图

(2) 压片机：压片机的规格型号、结构很多。从结构上分有：单冲压片机和多冲旋转式压片机；从压片压力上分有 50kN 以下、50kN～100kN 和 100kN 以上的；从转台转速度上分有中速、亚高速和高速压片机三档。

1) 单冲压片机：适用于很小批量的生产和试验室的试制。如图 9-8 所示，单冲压片机主要由转动轮、冲模冲头及其调节装置、饲粉器三个部分组成：① 转动轮是压片机的动力部分，可以电动也可以手摇，压力约在 9800～49000N 范围，压片时的撞击噪音较大（由上冲单向加压），产量也很小，约为 100 片·min^{-1}；② 冲模冲头指上冲、下冲和模圈，是直接实施压片的部分，并决定了片剂的大小、形状和硬度；③ 压力调节器负责调节上冲下降到模孔中的深度，深度愈大，则加压时上下冲间的距离愈近，压力愈大；④ 片重调节器负责调节下冲下降的位置，位置愈低，模孔中容纳的颗粒愈多，则片重愈大；⑤ 出片调节器负责调节下冲抬起的高度，使之恰好与模圈的上缘相平，从而把压成的片剂顺利地顶出模孔；⑥ 饲粉器负责将颗粒填充到模孔中，并把上述下冲顶出的片剂推至收集容器中。压片过程示意见图 9-9。

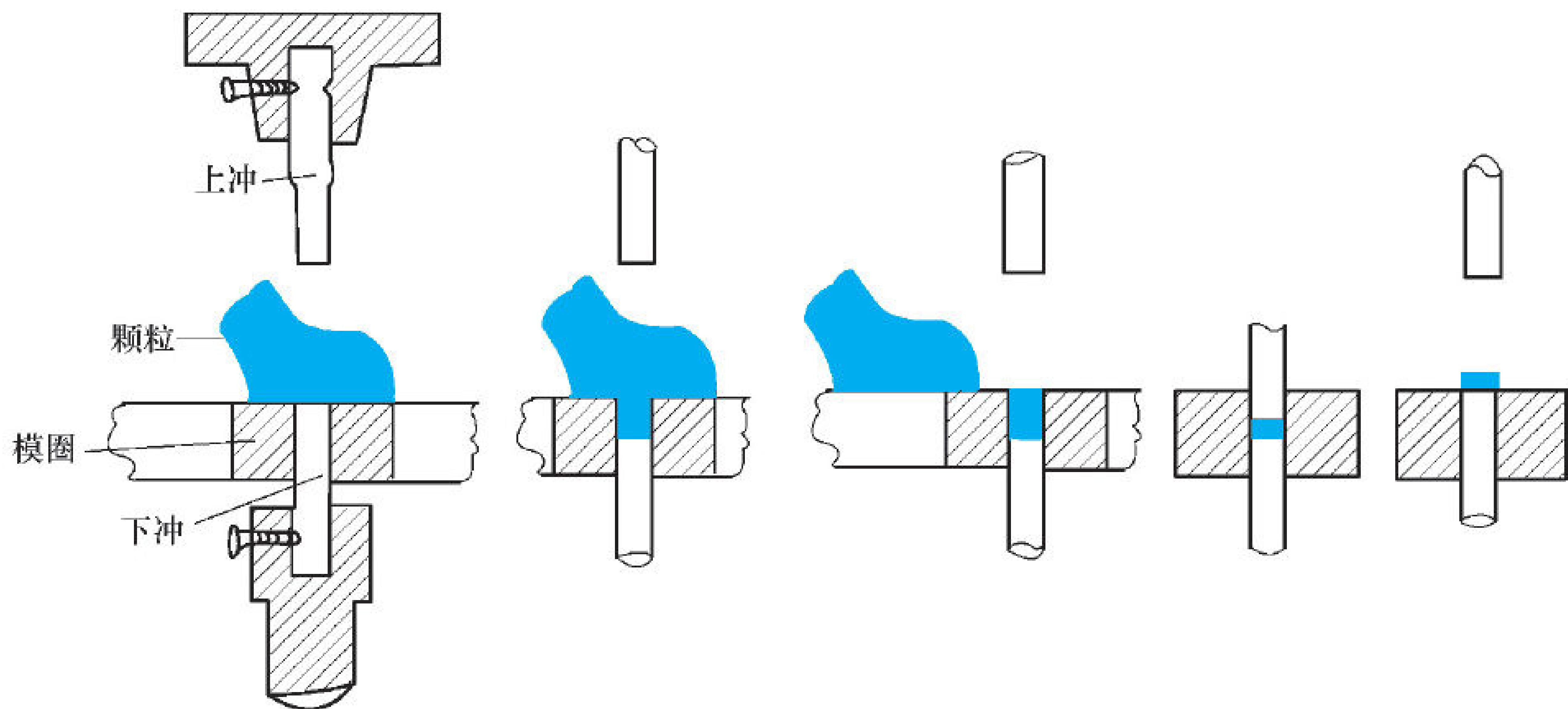


图 9-9　单冲压片机压片过程示意图

2）多冲旋转式压片机：是目前工业生产中广泛使用的压片机，有 16 冲、19 冲、33 冲、55 冲等多种型号，生产效率较高，压力分布均匀（上、下冲同时加压），饲粉方式合理，机械噪音很小。

如图 9-10、图 9-11 所示，旋转式压片机由三大部分构成：机座和机台（转盘）、压制机构、加料部分及调节装置。

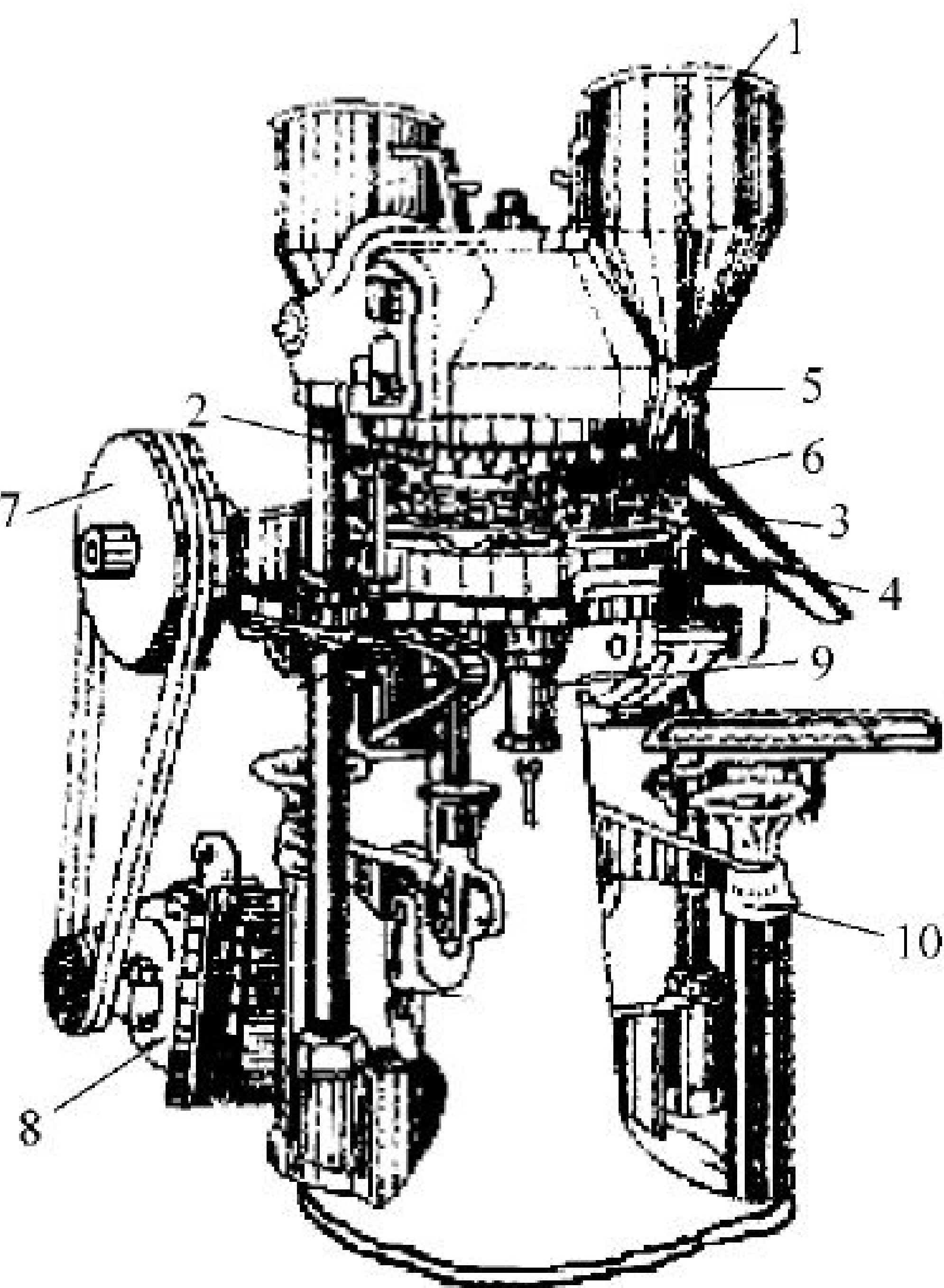


图 9-10　旋转压片机构造示意图

1. 加料斗；2. 上冲；3. 中横盘；4. 下冲；5. 饲料管；6. 刮粉器；7. 皮带轮；8. 电动机；9. 片重调节器；10. 安全装置

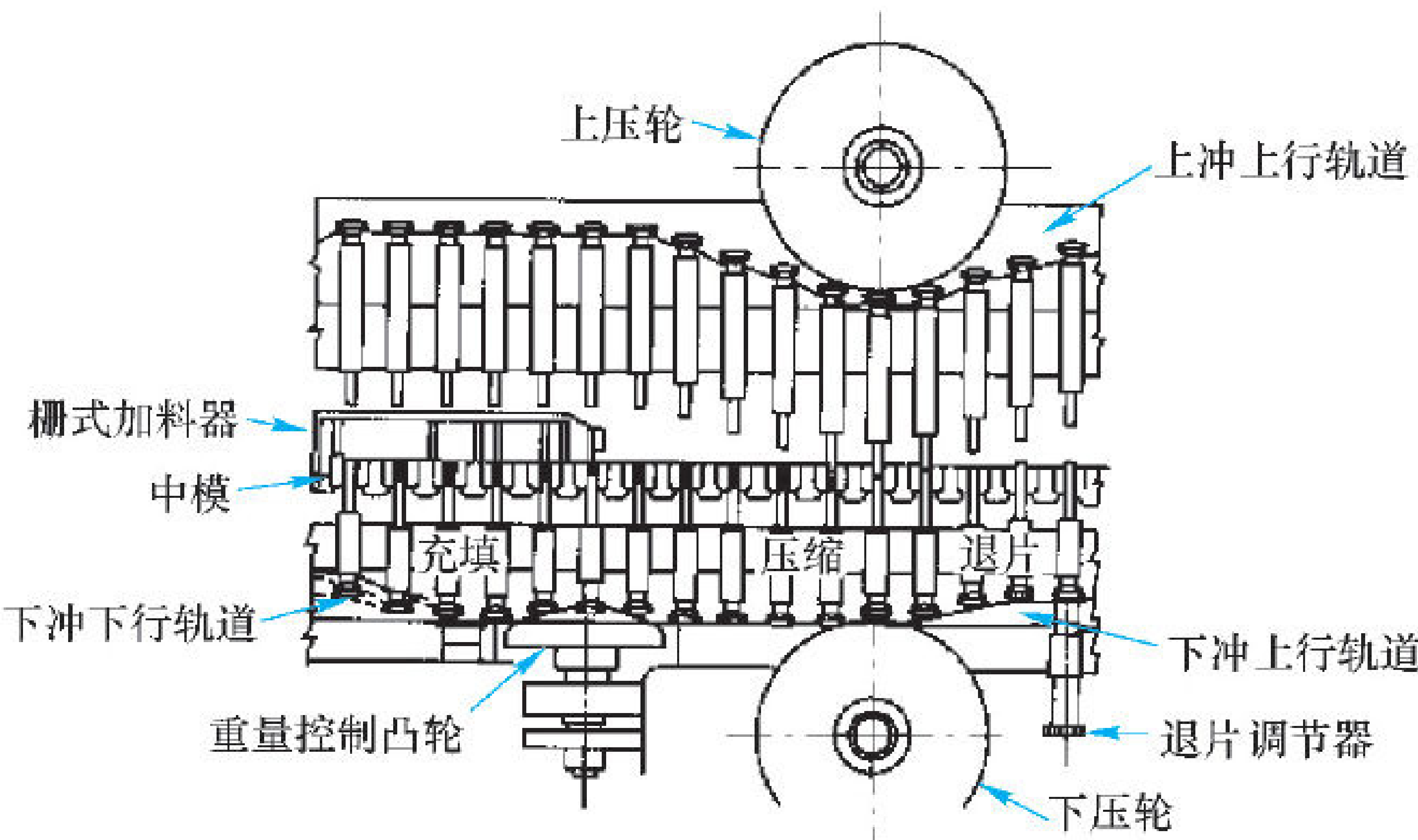


图 9-11　多冲旋转压片机压片过程示意图

（二）干法制粒压片法

1. 工艺流程　如图 9-12 所示。

2. 适用性　干法制粒压片法指不用润湿剂或液态黏合剂而制成颗粒进行压片的方法。某些药物对湿、对热较敏感，又需要采用制粒的办法改善可压性及流动性时，可改用干法制粒的方式压片。

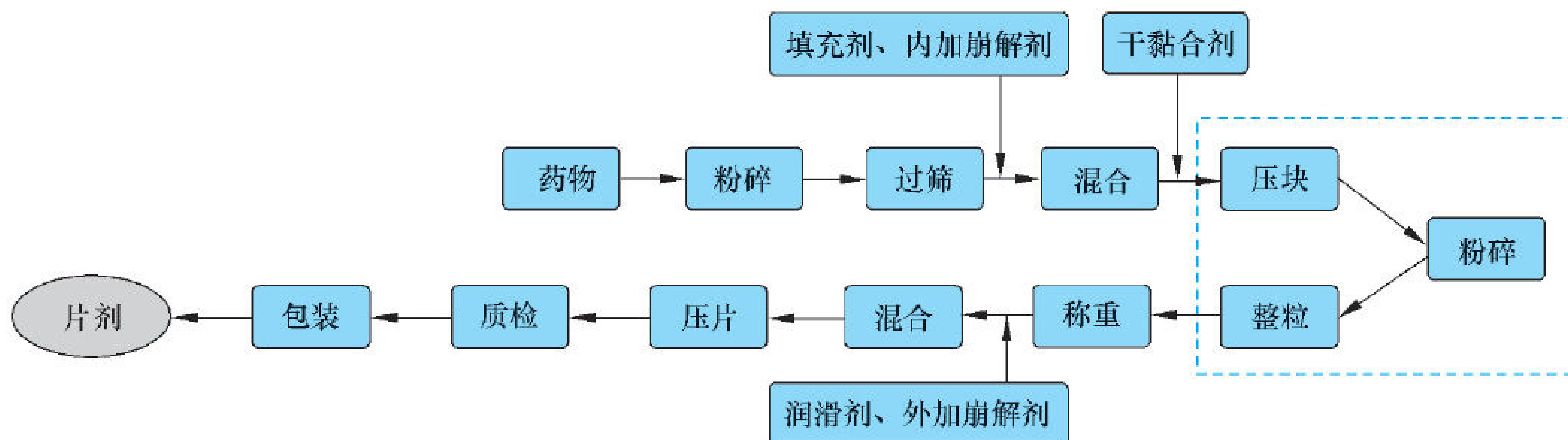


图 9-12 干法制粒压片法制备片剂的工艺流程

3. 操作 通常是将药物粉末与必要的辅料混合均匀后，用液压机将药物与辅料的混合物压成薄片状固体，也可采用特制的、具有较大压力的压片机先压成大型片子（亦称为“压大片法”），然后再粉碎成适当大小的干颗粒，最后压成片剂。干法制粒的最大优点在于物料不需要经过湿润和加热的过程，可以缩短工时，并可减少生产设备，尤其对受湿、热易变质的原料来说，可以提高其产品质量。

（三）直接压片法

直接压片法包括结晶直接压片法和粉末直接压片法。直接压片法避开了制粒过程，省时节能、工艺简便、工序少，适用于湿热不稳定的药物。

1. 结晶直接压片法 某些流动性和可压性均良好的结晶性药物，只需适当粉碎、筛分和干燥，再加入适量的崩解剂、润滑剂即可压成片剂，如氯化钾、氯化钠、溴化钾、硫酸亚铁等。

2. 粉末直接压片法

（1）工艺流程：粉末直接压片法是指将原料的粉末与适宜的辅料混合后，不经过制粒而直接压片的方法（如图 9-13 所示）。目前国外应用较广泛，国内由于受到压片设备及国产辅料的制约，发展相对滞后。

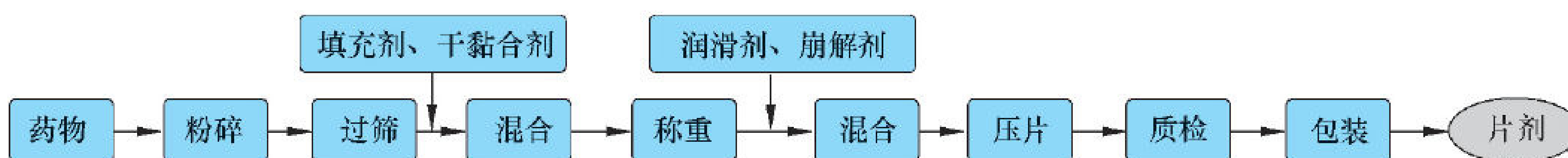


图 9-13 粉末直接压片法制备片剂的工艺流程

（2）常用辅料：将药物粉末直接压成片剂的方法是近二十年来片剂制备工艺中一项引人瞩目的新工艺，对辅料和设备有特殊的需求，要求所用的辅料具有相当好的可压性和流动性，并且在与一定量的药物混合后，仍能保持这种较好的性能。国外已有许多用于粉末直接压片的药用辅料，如各种型号的微晶纤维素、喷雾干燥乳糖、磷酸氢钙二水合物、可压性淀粉、HPC、PVP、CMS-Na、微粉硅胶等。随着我国医药科学技术的发展、药用辅料的开发以及压片机的改进，粉末直接压片这种新工艺必将在国内得到更加广泛的应用。

三、片剂制备中可能发生的问题及解决办法

1. 裂片

（1）概念：片剂受到震动或经放置时，从腰间裂开的称为腰裂，如果裂开的位置发生在药片的上部（或下部），称为顶裂，它是裂片的一种常见形式。

（2）产生的原因：① 压力分布不均匀及弹性复原率不同是造成裂片的主要原因。压制成的片剂由模孔中被推出后，一般不能放回到原模孔中，因为它已经发生了径向的和轴向的弹性复原，这种弹性复原与所受到的压力大小成正比，压力越大，弹性复原率越大。以单冲压片机为例，直接受到上冲加压的上层颗粒将压力向下传递，并且从上至下，颗粒所受压力逐渐减弱。这种从上至下压力传递的不均匀现象，使成形后的片剂在上、中、下的不同部位潜藏了不同的弹性复原能力，其中上层所受的压力最大，所以具有最大的弹性复原率，再加上片剂的上部最先被推出模孔，脱离了模孔的束缚，因此，在弹性复原率最大的上表面极易发生弹性复原而出现顶裂现象。② 压力过大、颗粒受压力增加，膨胀程度亦增加，黏合剂的结合力不能抑制其膨胀，故造成裂片。③ 压片机转速过快，片剂受压时间过短，使片子突然受压又突然发生膨胀而裂片。④ 黏合剂选择不当，制粒时黏合剂过少。⑤ 颗粒太干、含结晶水药物失去过多造成裂片；颗粒不合要求，质地疏松，细粉过多而造成裂片。⑥ 有些结晶型药物未经过充分的粉碎。⑦ 压片室室温低、湿度低：易造成裂片，特别是黏性差的药物更容易产生裂片。

（3）解决方法：① 换用弹性小、塑性大的辅料，从整体上降低物料的弹性复原率；② 减低压力；③ 压片机选择的转速或进行预压或增加预压时间；④ 应通过调整黏合剂的浓度与用量，改进制粒方法；⑤ 要注意湿颗粒干燥时间和干燥均匀度；⑥ 将结晶型药物充分粉碎后制粒；⑦ 适当提高压片室温度、降低湿度。

2. 松片

（1）概念：片剂压成后，硬度不够，表面有麻孔，用手指轻轻加压即碎裂称为松片。

（2）产生的原因：① 压力过小；② 受压时间太少、转速快；③ 药物粉碎细度不够、纤维性或富有弹性药物或油类成分含量较多而混合不均匀；④ 黏合剂或润湿剂用量不足或选择不当，使颗粒质地疏松或颗粒粗细分布不匀，粗粒与细粒分层；⑤ 颗粒含水量太少，过分干燥的颗粒具有较大的弹性、含有结晶水的药物在颗粒干燥过程中失去较多的结晶水，使颗粒松脆，容易松片。

（3）解决方法：① 增加压力或更换相应规格的压片机；② 相应延长受压时间、增加预压、减低转速；③ 将药物粉碎过 100 目筛、选用黏性较强的黏合剂、适当增加压片机的压力、增加油类药物吸收剂并充分混匀；④ 选用适当黏合剂或增加用量，改进制粒工艺，多次搅拌软材，混匀颗粒；⑤ 在制粒时，按不同品种应控制颗粒的含水量。如制成的颗粒太干时，可喷入适量稀乙醇（50%～60%），混匀后压片。

3. 黏冲

（1）概念：片剂的表面被冲头黏去一薄层或一小部分，造成片面粗糙不平或有凹痕的现象，一般即为黏冲，刻字冲头更容易发生黏冲现象；若片剂的边缘粗糙或有缺痕，则可相应地称为黏模。

（2）产生的原因：① 冲头表面损坏、表面光洁度降低或字符设计不合理；② 颗粒含水量过多或颗粒干湿不均而造成黏冲；③ 润滑剂用量不足或选型不当、细粉过多；④ 原辅料细度差异大，造成混合不均匀或混合时间不当；⑤ 黏合剂浓度低或因黏合剂质量原因而造成黏合力差；⑥ 物料具有吸湿性、环境湿度过大、湿度过高也可造成黏冲。

（3）解决方法：① 可将冲头擦净、调换不合规格的冲模或更改字符设计；② 控制颗粒水分在 2%～3%；③ 适当的使用润滑剂和用量；④ 对原辅料进行粉碎、过筛，同时控制好混合时间；⑤ 筛出细粉，重新制粒、干燥、整粒后，全批混合均匀，再压片；⑥ 可加入一定量的吸收剂、控制环境温、湿度避免黏冲。

4. 片重差异超限

（1）概念：即片剂的重量超出药典规定的片重差异允许范围。片重差异过大，意味着每片中

主药含量不一，对治疗可能产生不利影响。

（2）产生的原因：①颗粒流动性不好，流入模孔的颗粒量时多时少，引起片重差异过大；②颗粒内的细粉太多或颗粒的大小相差悬殊，颗粒流速不同，致使流入模孔内的物料时重时轻；③加料斗内的颗粒存储量不同，造成加料的重量波动也会引起片重差异超限；④冲头与模孔吻合性不好，加料器安装不平衡，压片机装配不合理、结构松动等机械原因也会造成物料填充量不均。

（3）解决方法：①重新制粒或加入较好的助流剂如微粉硅胶等；②改善颗粒流动性，应将颗粒混匀或筛去过多细粉，控制颗粒的粒径分布范围；③应保持加料斗内始终有50%左右的颗粒；④经常更换冲头、模圈以及检修设备。

5. 崩解迟缓

（1）概念：一般的口服片剂（缓控释片剂、口含片、咀嚼片等特殊片剂除外）都应在胃肠道内迅速崩解，若某一片剂超过了规定的崩解时限，即称为崩解超限或崩解迟缓。

（2）产生的原因：毛细管数量（孔隙率）、毛细管孔径（孔隙径 R）、液体的表面张力 σ 和接触角 θ（物料亲水性）、压片力以及黏合剂、崩解剂种类用量都会影响片剂崩解时限。

片剂经过贮存后，崩解时间往往延长，这主要和环境的温度与湿度有关，亦即片剂缓缓地吸湿，使崩解剂无法发挥其崩解作用，片剂的崩解因此而变得比较迟缓。含糖的片剂贮存温度高或引湿后，明显延长崩解。

6. 溶出超限 片剂在规定的时间内未能溶解出规定量的药物，即为溶出超限或称为溶出度不合格，这将使片剂难以发挥其应有的疗效，因为片剂口服后，必须经过崩解、溶出、吸收等几个过程，其中任何一个环节发生问题都将影响药物的实际疗效。

7. 片剂中的药物含量不均匀 所有造成片重差异过大的因素，皆可造成片剂中药物含量的不均匀。

（1）原因：对于小剂量的药物来说，除了混合不均匀以外，可溶性成分在颗粒之间的迁移是其含量均匀度不合格的一个重要原因。

在干燥过程中，物料内部的水分向物料的外表面扩散时，可溶性成分也被转移到颗粒的外表面，这就是所谓的可溶性成分的迁移；在干燥结束时，水溶性成分在颗粒的外表面沉积，导致颗粒外表面的可溶性成分的含量高于颗粒内部，即颗粒内外的可溶性成分的含量不均匀。

（2）解决方法：如果在颗粒之间发生可溶性成分迁移，将大大影响片剂的含量均匀度；尤其是采用箱式干燥时，这种迁移现象最为明显。因此采用箱式干燥时，应经常翻动物料层，以减少可溶性成分在颗粒间的迁移。采用流化（床）干燥法时，由于湿颗粒各自处于流化运动状态，并不相互紧密接触，所以一般不会发生颗粒间的可溶性成分迁移，有利于提高片剂的含量均匀度。

第4节 片剂的包衣

一、包衣的目的和种类

1. 包衣的概念 包衣（coating）一般是指在片剂（常称其为片芯或素片）的外表面均匀地包裹上一定厚度的衣膜，也用于颗粒或微丸的包衣。

2. 包衣的目的 ①控制药物在胃肠道的释放部位，例如在胃酸、胃酶中不稳定的药物或对胃有强刺激性的药物，可以制成衣膜到小肠中才开始溶解的肠溶衣片；②控制药物在胃肠道中的释放速度，例如半衰期较短的药物，制成片芯后，可以用适当的高分子成膜材料包衣，通过调整包

衣膜的厚度和通透性，即可控制药物释放速度，达到缓释、控释、长效的目的；③ 掩盖苦味或不良气味；④ 防潮、避光，隔离空气以增加药物的稳定性；⑤ 防止药物的配伍变化，例如可以将两种药物先分别制粒、包衣，再进行压片，从而最大限度地避免二者的直接接触；⑥ 改善片剂的外观。

3. 包衣的种类　一般分成两大类即糖衣和薄膜衣，其中薄膜衣又分为胃溶型、水不溶型和肠溶型 3 种。无论包制何种衣膜，都要求片芯具有适当的硬度，以免在包衣过程中破碎或缺损；同时也要求片芯具有适宜的厚度与弧度，以免片剂互相粘连或衣层在边缘部断裂。

二、包衣的材料

（一）糖衣

包衣对片芯（素片）的要求较高，比如片芯呈“双凸片”，硬度比普通片大（包衣药片硬度约 $5kg \cdot cm^{-3}$，普通药片硬度约 $4kg \cdot cm^{-3}$）等。包糖衣在相当程度上依赖操作者的经验和技艺，设备简单，主要分为以下几个步骤（图 9-14）：

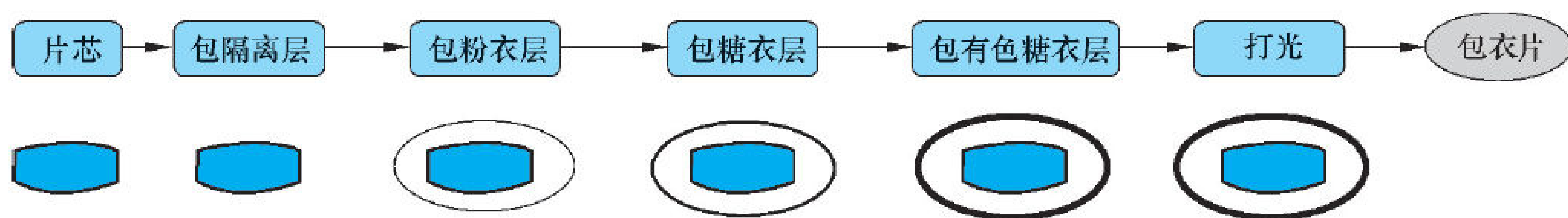


图 9-14　糖包衣制备包衣片的工艺流程

1. 包隔离层

（1）目的：是为了形成一层不透水的屏障，防止药物潮解或糖浆中的水分浸入片芯。

（2）材料：10%的玉米朊乙醇溶液、15%～20%的虫胶乙醇溶液、10%的醋酸纤维素酞酸酯（CAP）乙醇溶液等。防水材料的溶液（通常为乙醇液）倒入或喷在流动的片芯上，然后用热空气吹入包衣锅以加速干燥并防止片剂的黏连。

（3）层数：一般包 3～5 层。

2. 包粉衣层

（1）目的：是消除片芯的棱角，使糖衣层容易地包在片芯上。

（2）材料：多采用交替加入糖浆和滑石粉的办法，在隔离层的外面包上一层较厚的粉衣层。操作时一般采用高浓度的糖浆（65%～75%，$g \cdot g^{-1}$）和过 100 目的滑石粉，洒一次浆，部分干燥后撒一次粉，然后热风干燥 20～30min（40～55℃），重复以上操作直到片芯达到所需的形状和大小。为了增加糖浆的黏度，也可在糖浆中加入 10%的明胶、阿拉伯胶或 PVP。

（3）层数：一般包 15～18 层。

3. 包糖衣层

（1）目的：包粉衣层后的片子表面比较粗糙、疏松，因此应再包糖衣层使其表面细腻坚实、光滑平整。

（2）材料：加入稍稀的糖浆，逐次减少用量（湿润片面即可），在低温（40℃）下缓缓吹风干燥。

（3）层数：一般包制 10～15 层。

4. 包有色糖衣层

（1）目的：是为了片剂美观和便于识别。

（2）材料：与上述包糖衣层的工序完全相同，区别仅在于在糖浆中添加了食用色素。每次加入的有色糖浆中色素的浓度应由浅到深，以免产生花斑。

（3）层数：一般需包制 8～15 层。

5. 打光

（1）目的：是为了增加片剂的光泽和表面的疏水性。

（2）材料：一般用四川产的米心蜡，常称为川蜡。用前需精制，即加热至 80～100℃熔化后过 100 目筛，去除悬浮杂质，并掺入 2%的二甲基硅油混匀，冷却后刨成 80 目的细粉使用，每万片用 3～5kg。含有川蜡帆布的鼓状包衣锅或普通包衣锅可用来完成包衣片的打光，或者将蜡涂在包衣锅的内侧，使片剂在锅内滚动直至达到所需的光泽。

（二）薄膜包衣

薄膜包衣是将一层薄的高分子衣膜紧紧地包裹于片芯上，所制成的包衣片和包衣前的片剂其质量、形状、大小大致相同。

1. 薄膜包衣的优点　薄膜包衣除了具有防潮、避光、隔绝空气、掩盖不良口味、改善外观外，还有优异的物理性能，大多数材料均能抗湿抗热，不易开裂，延长药品的有效期还可以通过控制药物释放部位、控制药物扩散、释放速度以及控制膜的渗透性，使所包的药物达到定时、定位释放药物的目的。与传统的包糖衣工艺相比，薄膜包衣技术有多方面的优点，包薄膜衣过程一般在较短时间（1～2h）内完成，材料用量大大减少，不使用太多的诸如滑石粉等固体填料，可以使用多种自动化、机械化设备如沸腾床、喷动床等进行连续操作等。在发达国家的药品生产中，薄膜包衣技术的应用非常普遍，虽然薄膜衣在外观上不如糖衣光滑、美观，但由于其在技术上的进步，基本上已取代包糖衣工艺，国内也在加速这个进程。

薄膜衣溶液可以是非水溶液或水溶液，在普通的包衣锅中，薄膜包衣液均匀地喷在滚动的片剂上形成包衣，溶剂的挥发使薄膜衣能很好地粘在片剂表面。

因为大多数薄膜衣材料常需采用有机溶剂溶解，这就给包衣工序带来了不安全因素及环境污染、劳动保护等一系列问题。为此采用流化包衣机或具有密闭系统的高效包衣机，可有效地避免这些问题，并可降低生产成本，提高生产效率。另外，亦可将不溶于水的薄膜衣材料制成微粒混悬状态的水性分散体（$<1\mu m$），进行包衣，此法可以隔除有机溶剂，减少环境污染，降低生产成本，如苏丽丝（乙基纤维素水分散体）等。

2. 包薄膜衣的材料　包制薄膜衣的材料主要分为胃溶型、肠溶型和胃不溶型三大类（图 9-15），另外，市面上也销售以上述材料按一定比例配比组成的包衣材料体系，如欧巴代薄膜包衣系统等。

（1）胃溶型：即在胃中能溶解的一些高分子材料，适用于一般的片剂薄膜包衣，如麦迪霉素胃溶片。

1）羟丙甲基纤维素（HPMC）：①除了作为片剂黏合剂和崩解剂外，还是一种最为常用的薄膜衣材料；②成膜性能很好，制成的膜无色、无味、柔软、抗裂，并在光、热、空气及一定温度下很稳定，不与其他辅料反应；③不溶于热水，能溶于 60℃以下的水中；不溶于无水乙醇，但溶于 70%以下的乙醇水溶液中，也能溶于异丙醇与二氯甲烷的混合溶剂中，生产中常用较低浓度的 HPMC 进行薄膜包衣；④国产 HPMC 在国内药厂中已经得到了广泛的应用。

2）羟丙基纤维素（HPC）：①常用本品的 2%水溶液包制薄膜衣，操作简便，可避免使用有机溶剂；②缺点是干燥过程中产生较大的黏性，影响片剂的外观，并且具有一定的吸湿性。

3）聚丙烯酸树脂Ⅰ号：①是丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物，是目前国内较为常用的胃溶

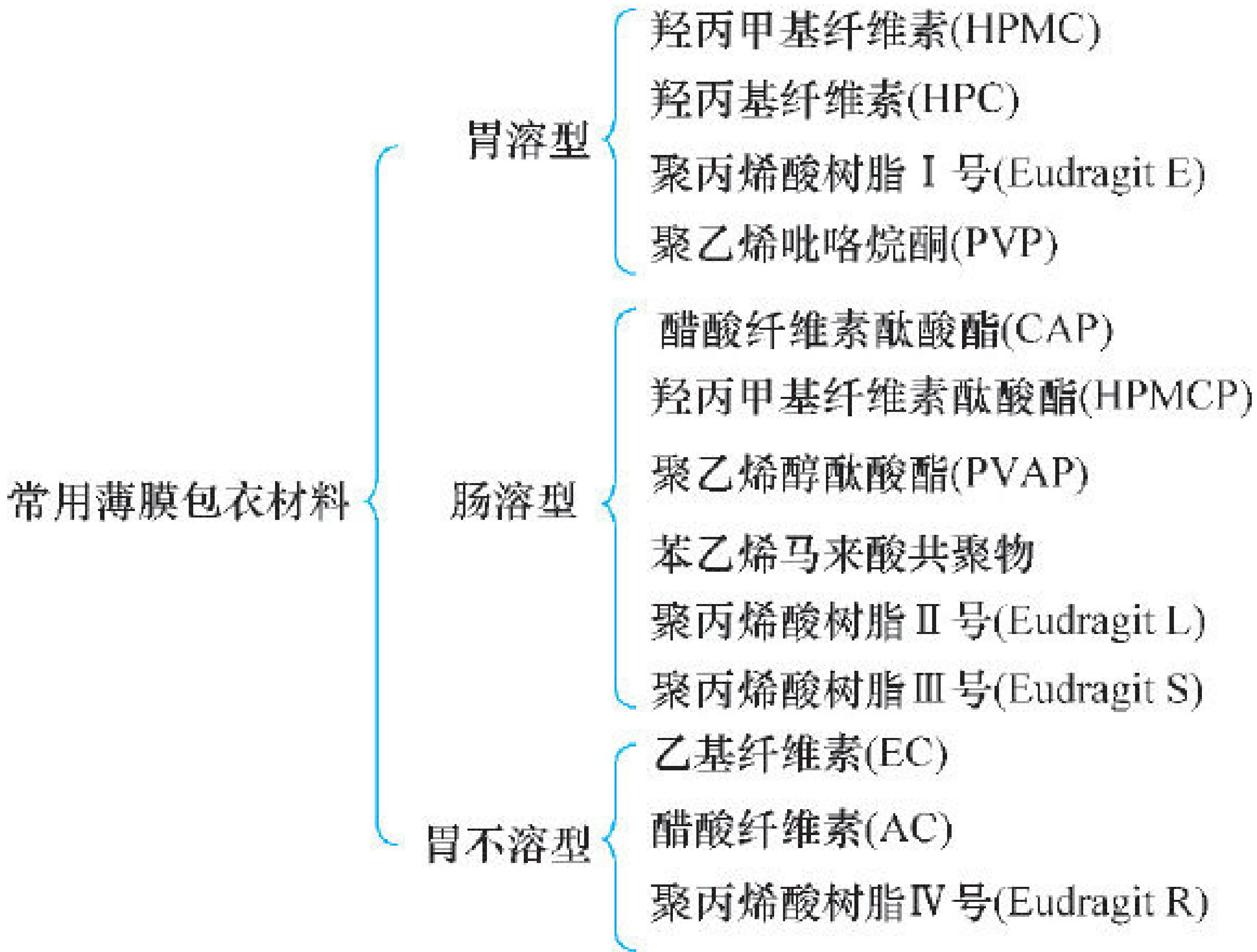


图 9-15 薄膜包衣材料的组成图

型薄膜衣材料，可溶于乙醇、丙酮、二氯甲烷等，不溶于水；② 形成的衣膜无色、透明、光滑、平整、防潮性能优良，能在胃液中迅速溶解。

4）聚乙烯吡咯烷酮（PVP）：PVP 易溶于水、乙醇及胃肠液，包衣时易产生黏结现象，成膜后也有吸湿软化的倾向。

（2）肠溶型：指在胃酸条件下不溶、到肠液环境下才开始溶解的高分子薄膜衣材料。包制方法与包薄膜衣的方法相同，也可在包糖衣至粉衣层后包肠溶衣，最后再包糖衣层和打光。常用的肠溶衣材料有醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、羟丙甲基纤维素酞酸酯（HPMCP）、聚丙烯酸树脂、虫胶、聚乙烯醇酞酸酯（PVAP）、苯乙烯马来酸共聚物等。

1）醋酸纤维素酞酸酯（CAP）：① 为白色纤维状粉末，不溶于水和乙醇，但能溶于丙酮或乙醇与丙酮的混合液中；② 包衣时一般用 8%～12% 的乙醇丙酮混合液，成膜性能好，操作方便，包衣后的片剂不溶于酸性溶液中，而能溶解于 pH 值 5.8～6.0 的缓冲液中，胰酶能促进其消化，这些是 CAP 作为肠溶衣材料的优点；③ 因为在小肠上端十二指肠附近的肠液往往不是碱性而是接近中性或偏酸性，加之在胰酶的作用下，可以保证片剂在肠内崩解，很少有排片现象；④ 具有吸湿性，其包衣片贮藏在高温和潮湿的空气中易于水解而影响片剂质量，因此常与其他增塑剂或疏水性辅料如邻苯二甲酸二乙酯、虫胶或十八醇等配合应用，除能增加包衣的韧性外，并能增强包衣层的抗透湿性。

2）羟丙甲基纤维素酞酸酯（HPMCP）：① 不溶于水，也不溶于酸性缓冲液中；② 其薄膜衣在 pH 值 5～6 之间就能溶解，是一种在十二指肠上端就能开始溶解的肠溶衣材料，其效果比 CAP 好。

3）聚丙烯酸树脂：① 为丙烯酸和甲基丙烯酸酯等的共聚物，这类材料中甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或乙酯的共聚物为肠溶衣材料，常用的 Eudragit L100 和 S100（相当于国产聚丙烯酸树脂Ⅱ号和Ⅲ号）则是甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯共聚物；② 作为肠溶衣层的渗透性较小，在肠中的溶解性能较好，可溶于 pH 值 6 以上的微碱性缓冲介质中，而 S100 分子中由于含羧基较少，在 pH 值 7 以上的微碱性缓冲介质中溶解较慢，故将两者按不同比例混合使用可调节药物的溶出速率；③ Eudragit L30D 为甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物，在 pH 值 5.5～8 的介质中溶解，在酸性条件下不溶，其特点是以水为分散介质（水分散体），具有包衣不用有机溶剂且成本低廉等优点。

4）虫胶（shellac）：① 由虫胶树上的紫胶虫吸食和消化树汁后的分泌液，在树枝上凝结干燥而成紫红色的天然树脂，经精制后变成黄色或棕色、白色；② 主要成分是紫桐酸（9，10，16-三

羟基软脂酸）和紫胶酸的酯类，不溶于水、可溶于乙醇和碱性溶液；③可制成15%～30%的乙醇溶液包衣；④pH值为6.9～7.5，形成的薄膜在略带酸性的十二指肠部分较难溶解，因而将延缓肠道内对药物的吸收，从而影响疗效，现已较少应用。

（3）胃不溶型：即指在水中不溶解、在胃中也不能溶解的高分子聚合物薄膜衣材料。

1）乙基纤维素（EC）：①不溶于水，易溶于乙醇、丙酮等有机溶剂，成膜性良好；②主要是利用膜的半透性来控制药物的释放，也可作为阻滞性骨架材料，因而广泛用于缓释控释制剂；③包衣时一般是将其制成水分散体的形式使用。

2）醋酸纤维素（acetate cellulose，AC）：①与乙基纤维素类似，亦不溶于水，易溶于氯仿、丙酮等有机溶剂，成膜性良好；②包衣后，衣膜具有半透性，是渗透泵式控释制剂最常用的包衣材料，亦可以通过加致孔剂的方法来控制药物的释放达到缓释、控释的效果；③一般随着醋酸纤维素中乙酰基含量的减少，水的渗透性增大，熔点上升，例如国产二醋酸纤维素的熔点为260℃（同时分解）。

3）聚丙烯酸树脂Ⅳ号：①难溶以水，可溶于乙醇，甲醇，异丙醇等多种有机溶剂；②不同型号对水的渗透性不同，并需加增塑剂。

3. 其他辅料 为了使薄膜衣具备蔽光、蔽色、增厚或美观等优点，一些固体成分常被加入到包衣溶液或分散液中，如增塑剂、遮光剂等。

（1）增塑剂：增塑剂能改变高分子薄膜的物理机械性质，使其具柔顺性。聚合物与增塑剂之间应具有化学相似性：①甘油、丙二醇、PEG等带有羟基，可作某些水溶性薄膜衣材料的增塑剂；②精制椰子油、蓖麻油、玉米油、液状石蜡可作某些水不溶性薄膜衣材料的增塑剂；③而甘油单醋酸酯、甘油三醋酸酯、二丁基癸二酸酯和邻苯二甲酸二丁酯（或二乙酯）等可用作肠溶型薄膜衣材料的增塑剂。

（2）致孔剂：又称释放速度促进剂或调节剂。在薄膜衣材料中加有蔗糖、氯化钠、表面活性剂、PEG等水溶性物质时，一旦遇到水，水溶性材料迅速溶解，留下一个多孔膜作为扩散屏障。薄膜的材料不同，致孔剂的选择也不同，如聚山梨酯、失水山梨醇脂肪酸酯、HPMC作为乙基纤维素薄膜衣的致孔剂；黄原胶作为聚丙烯酸树脂薄膜衣的致孔剂。

（3）固体物料及色料：在包衣过程中有些聚合物的黏性过大时，适当加入固体粉末以防止颗粒或片剂的黏连。如聚丙烯酸树脂中加入滑石粉、硬脂酸镁，乙基纤维素中加入胶态二氧化硅等。

色料的加入主要是为了便于鉴别、防止假冒，并且满足产品美观的要求，也有遮光作用，但加入色素后有时存在降低薄膜的拉伸强度，增加弹性模量和减弱薄膜柔性的作用。

应用薄膜包衣技术是制药行业的需求和发展趋势。随着新的包衣机械、新的薄膜衣材料的开发、引进和采用，这种能耗低、工序少、时间短、片剂增重小的薄膜包衣方法必将在我国制剂工业中得到迅速发展。

三、包衣技术

（一）包衣材料溶液的制备

对于逐渐替代糖衣的薄膜衣来说，薄膜包衣技术的第一步就是包衣液（聚合物溶液）的制备。用于溶解聚合物的溶剂有两类，即有机溶剂与纯化水。

1. 有机溶剂 在用有机溶剂包衣液包衣过程中，在较低的温度下，随着溶剂的蒸发，原来在溶液中伸展的聚合物分子链卷曲并相互缠绕成膜。采用有机溶液包衣的最重要问题是有机溶剂的挥发性、易燃性和毒性，在设备上必须安装高效率的溶剂回收系统和防爆系统、空气污染监测系统，生产成本较高。

2. 纯化水　采用纯化水作为溶剂可以避免有机溶剂的缺点，主要适合一些在碱性水溶液中溶解的带有羧酸基团的聚合物，如醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、羟丙甲基纤维素酞酸酯（HPMCP）等。水性包衣液包衣时必须在较高的温度下借助聚合物的毛细管作用和表面张力成膜，对碱敏感以及对湿热敏感的药物应先行有机溶剂包衣。由于添加剂，尤其是增塑剂水溶性较小，水性包衣液中过低量的增塑剂容易导致形成不连续性的衣膜，而水性包衣液在干燥固化过程中极为耗时耗能也是亟待解决的问题。

表 9-1 是目前用以消除有机溶剂应用的包衣液制备，其中值得重视的方法是胶粒分散包衣方法或称水性包衣技术（latex dispersions 或 aqueous coating technique），该技术以水为分散介质，聚合物是以直径约 50nm～0.2μm 的胶态颗粒悬浮的水性包衣系统，其外观呈不透明的乳白色，故也称假胶乳（pseudo-latex）。在分散液中，聚合物的固含量可高达 30%，而且显示出低黏度性质，既完全消除了有机溶剂，又提高了包衣液的浓度，有效地缩短了包衣时间，适用于各种包衣工艺设备，是目前正在推广应用的方法。

表 9-1　各种包衣液制备技术的比较

方　法	适合材料	举　例	评　　价
有机溶剂法	几乎所有聚合物	CAP、EC、HPMC、HPMCP、虫胶、玉米朊等	适合各种固体制剂包衣，易燃，易爆，有毒性，环境污染，劳动保护差
水溶液法	水溶性聚合物	MC、HPC、HPMC 等	适用面窄，不适合于湿热敏感药物和肠溶及缓释、控释等要求
有机溶剂-水混合系统法	肠溶性聚合物	CAP、CMEC、HPMCP 等	部分减少有机溶剂，适合于肠溶性制剂，不适合于缓释、控释制剂等
碱性水溶液法	肠溶性聚合物	虫胶、HPMCP、聚丙烯酸树脂Ⅱ号和Ⅲ号等	代替有机溶剂，适合于肠溶性制剂，一般用弱碱性物质如稀氨溶液等调节 pH 值
热熔法	低熔点材料	氢化植物油、蜡、固态 PEG	仍需要用部分有机溶剂，必须用热蒸气或加热喷嘴
乳剂法	几乎所有水不溶性聚合物	CAP、HPMCP	减少部分有机溶剂，但组成复杂，尚在研究试制中
胶粒分散法（假胶乳）	几乎所有水不溶性聚合物	EC、CAP、聚丙烯酸树脂	完全消除有机溶剂，黏度低，固体含量高，适合于各种包衣目的，不适合于湿热敏感药物

（二）包衣方法及设备

应用包衣技术进行包衣时，不管是采用高效包衣机、流化床包衣机，还是普通的糖衣锅进行包衣，都应遵照如下原则：① 片芯硬度要够硬，否则开始包衣时，片芯与锅壁反复摩擦，将会出现松片、麻面等现象；② 包衣床温度要保持恒定；③ 设备中溶剂蒸发量与喷液过程中带入的溶剂量要保持平衡，即溶剂蒸发与喷液速率处于动态平衡。

1. 滚转包衣法　这种包衣过程是在包衣锅内完成的，故也称为锅包衣法。它是一种最经典而又最常用的包衣方法，其中包括普通锅包衣法（普通滚转包衣法）和改进的埋管包衣法及高效包衣锅法。

（1）普通锅包衣法：机器设备外形见图 9-16，其主要构造由莲蓬形或荸荠形的包衣锅、动力部分和加热鼓风及吸粉装置组成。

1）包衣锅：包衣锅的中轴与水平面一般呈 30°～45°夹角，根据需要角度也可以更小一些，以便于药片在锅内能与包衣材料充分混合。药片在锅内借助于离心力和摩擦力的作用，随锅内壁向上移动，上升到药片的重力克服了离心力的束缚以后，将滚落下来。此过程连续不断地进行，在包衣锅口附近形成旋涡状的运动。可见，在包衣锅的不同部位，药片具有不同的运动速度，其中

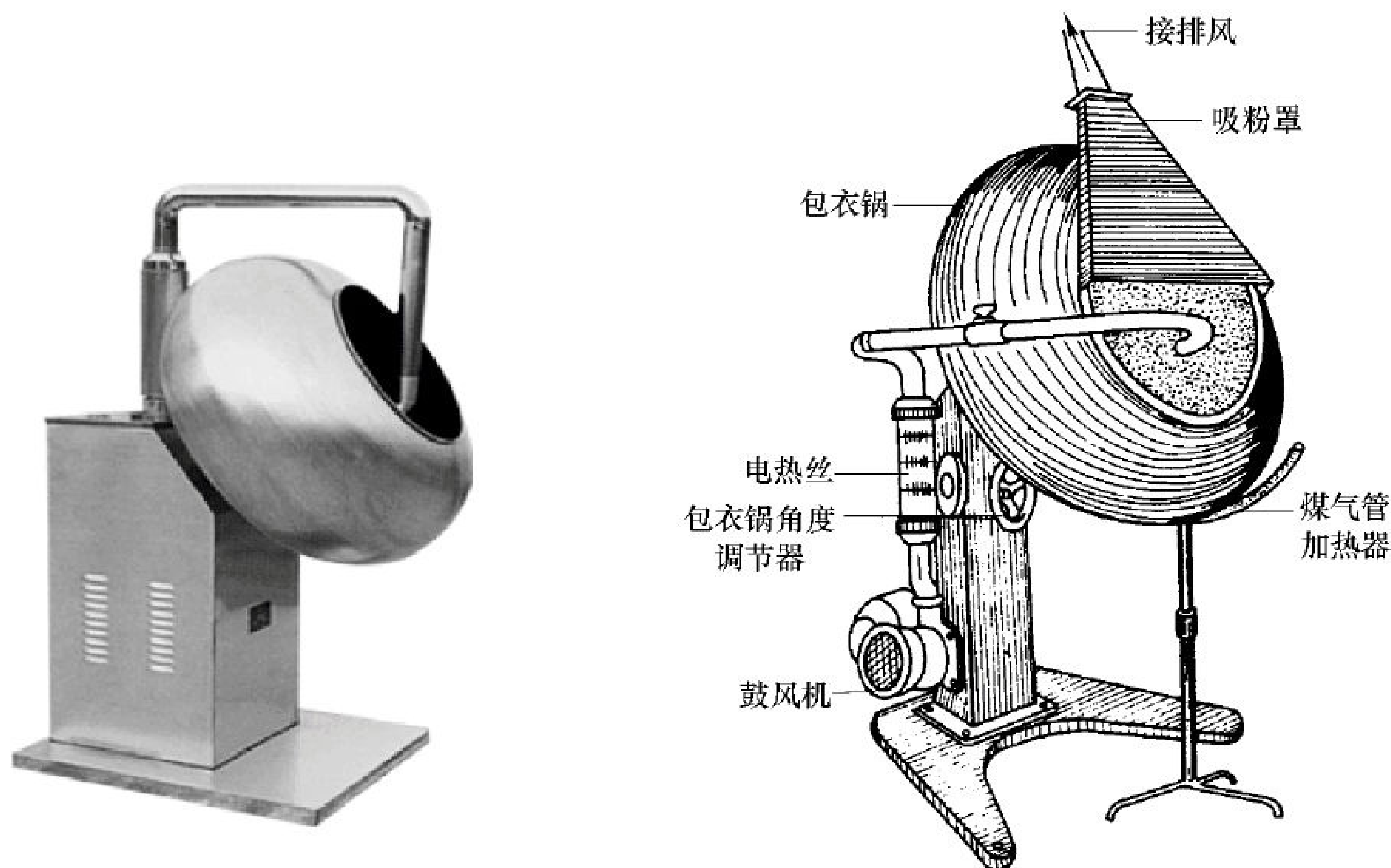


图 9-16 荸荠式包衣机及其构造示意图

在底部和旋涡部时的速度较慢。因此，在实际操作中，要在加入包衣材料后加以搅动，否则可能使包衣层的重量和厚薄不一致。在生产实践中也常常采用加挡板的方法来改善药片的运动状态，以达到最佳的包衣效果，比如，在锅的底部加装适当形状的三块挡板（对称分布，互成 120°角）。

2）动力部分：主要由电机及调速装置组成，通过皮带轮驱动包衣锅的转动。加热鼓风及吸粉装置中的加热方式有两种：一种是使空气经过电热丝预热后由锅口处吹入锅内（鼓热风）；另一种是采用电热丝直接对锅体加热，这种方式升温快，但锅体受热不够均匀，可能对包衣质量产生不利影响，故一般是采用鼓热风与直接加热的联合方式进行加热。必要时，也可由鼓风机吹入冷风，以调节锅内物料的干燥速度。

3）吸粉装置：在锅的上方，用于防止粉尘飞扬。

（2）埋管包衣法：结构示意图见图 9-17，即在包衣锅的底部装有输送包衣溶液、压缩空气和热空气的埋管，包衣溶液在压缩空气的带动下，由下向上喷至锅内的片剂表面，并由下部上来的热空气干燥，所以可以大大减轻劳动强度，加速包衣及其干燥过程，提高劳动生产率。

（3）高效包衣锅：结构原理如图 9-18 所示，包衣锅为短圆柱形并沿水平轴旋转，四周为多孔壁，热风由上方引入，由锅底部的排风装置排出，具有密闭、防爆、防尘、热交换效率高的特点，并且可根据不同类型片剂的不同包衣工艺，将参数预先输入电脑，实现包衣过程的程序化、自动化、科学化。

2. 流化包衣法 也称悬浮包衣法或沸腾包衣法。

（1）基本原理：快速上升的空气流吹入包衣室内，使流化床上的片剂悬浮于这种空气流中，上下翻腾处于流化（沸腾）状态。与此同时，喷入的包衣溶液，会均匀地分布于片剂的表面，溶剂随热空气迅速挥散，从而在片剂的表面留下薄膜状的衣层。经过一定时间，即可制得包有薄膜衣的片剂。本法于 1953 年由 Wurster 首创，20 世纪 60 年代末开始应用于生产，其设备示意图见图 9-19。

（2）特点：与滚转包衣法相比，流化包衣法具有如下一些优点：① 自动化程度高，容易进行标准化生产控制；② 当喷入包衣溶液的速度恒定时，则喷入时间与衣层增重将有线性关系，即衣层厚度与衣层增重量的立方根值成正比，这对于自动控制具有特别重要的意义；③ 包衣速度快、

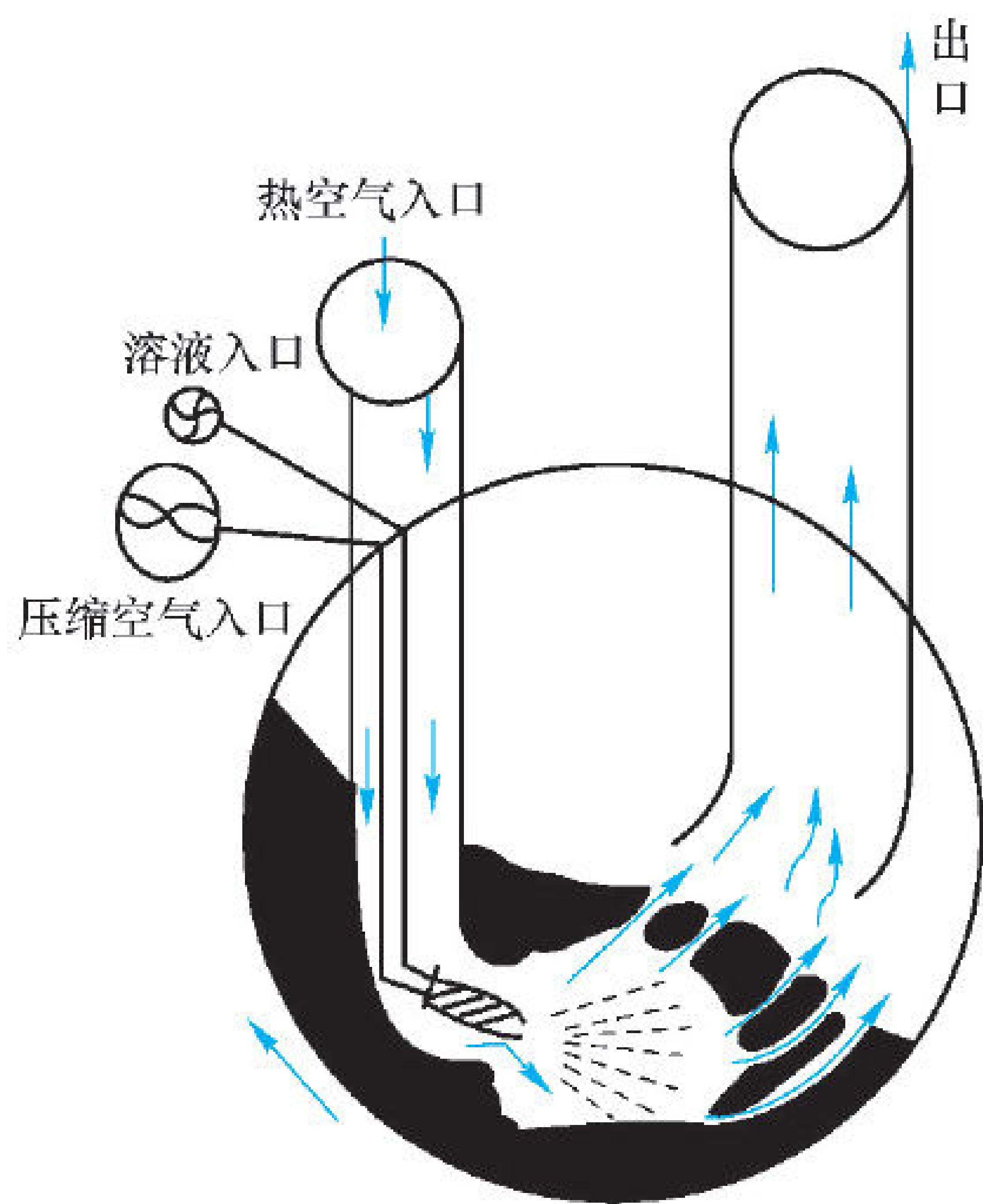


图 9-17 埋管包衣锅构造示意图

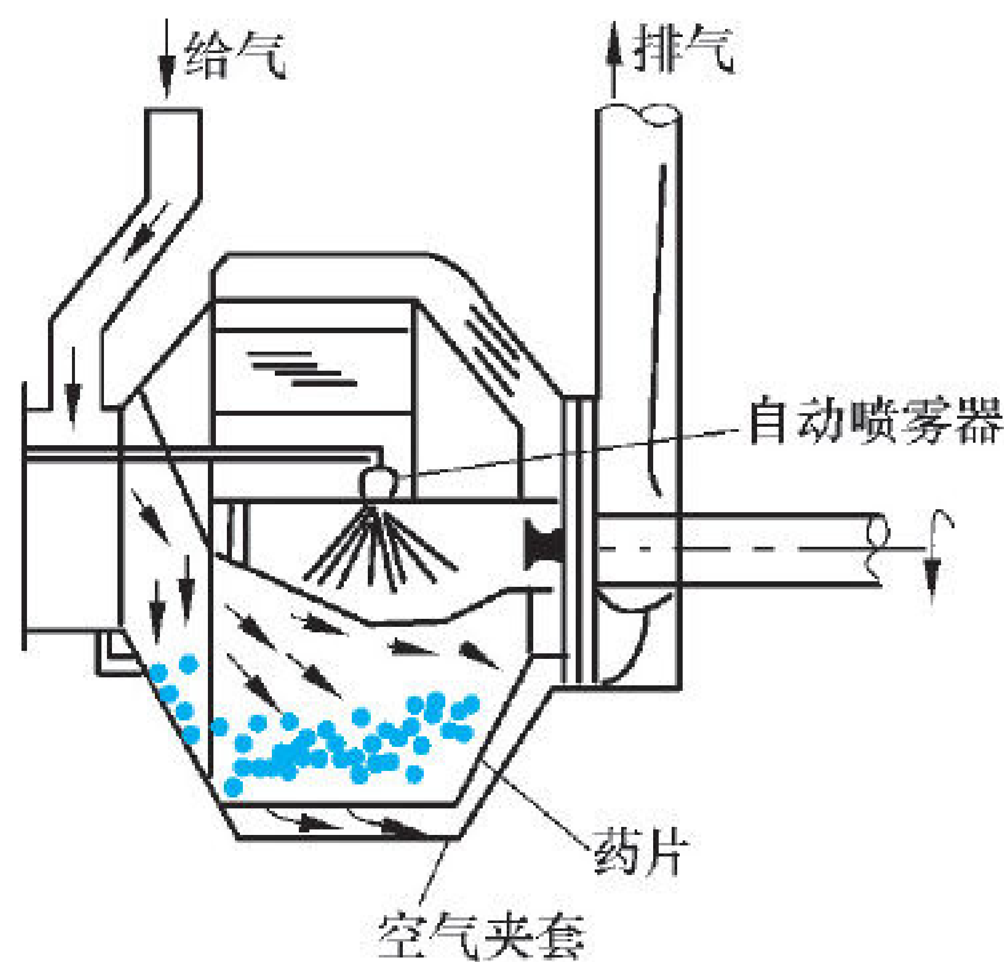


图 9-18 高效包衣锅的结构示意图

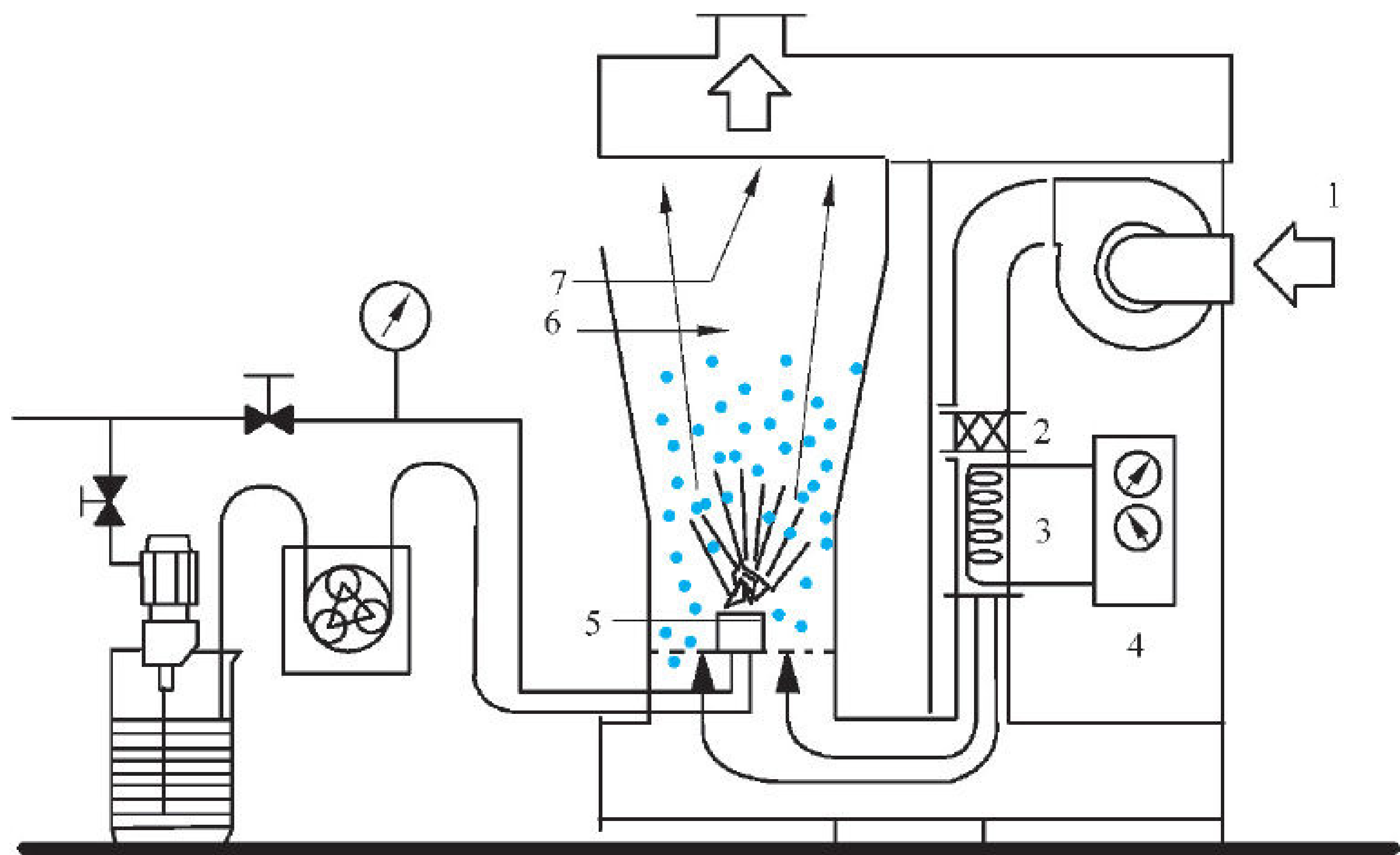


图 9-19 流化包衣法设备示意图

1. 进风；2. 进风过滤；3. 加热器；4. 控制仪表；5. 气体喷嘴；6. 包衣区；7. 栅板

时间短、工序少，包制一般的薄膜衣只需 1h 左右即可完成，适合于大规模工业化生产；④整个包衣过程在密闭的容器中进行，无粉尘污染，并且节约原辅料，生产成本较低。

3. 压制包衣法

（1）操作：一般采用两台压片机联合起来实施压制包衣，两台压片机以特制的传动器连接配套使用。一台压片机专门用于压制片芯，然后由传动器将压成的片芯输送至包衣转台的模孔中（此模孔内已填入包衣材料作为底层），随着转台的转动，片芯的上面又被加入约等量的包衣材料，然后加压，使片芯压入包衣材料中间而形成压制的包衣片剂。

（2）特点：①可以避免水分、高温对药物的不良影响；②生产流程短、自动化程度高、劳动条件好；③对压片机械的精度要求较高。压制包衣流程示意图见图 9-20。

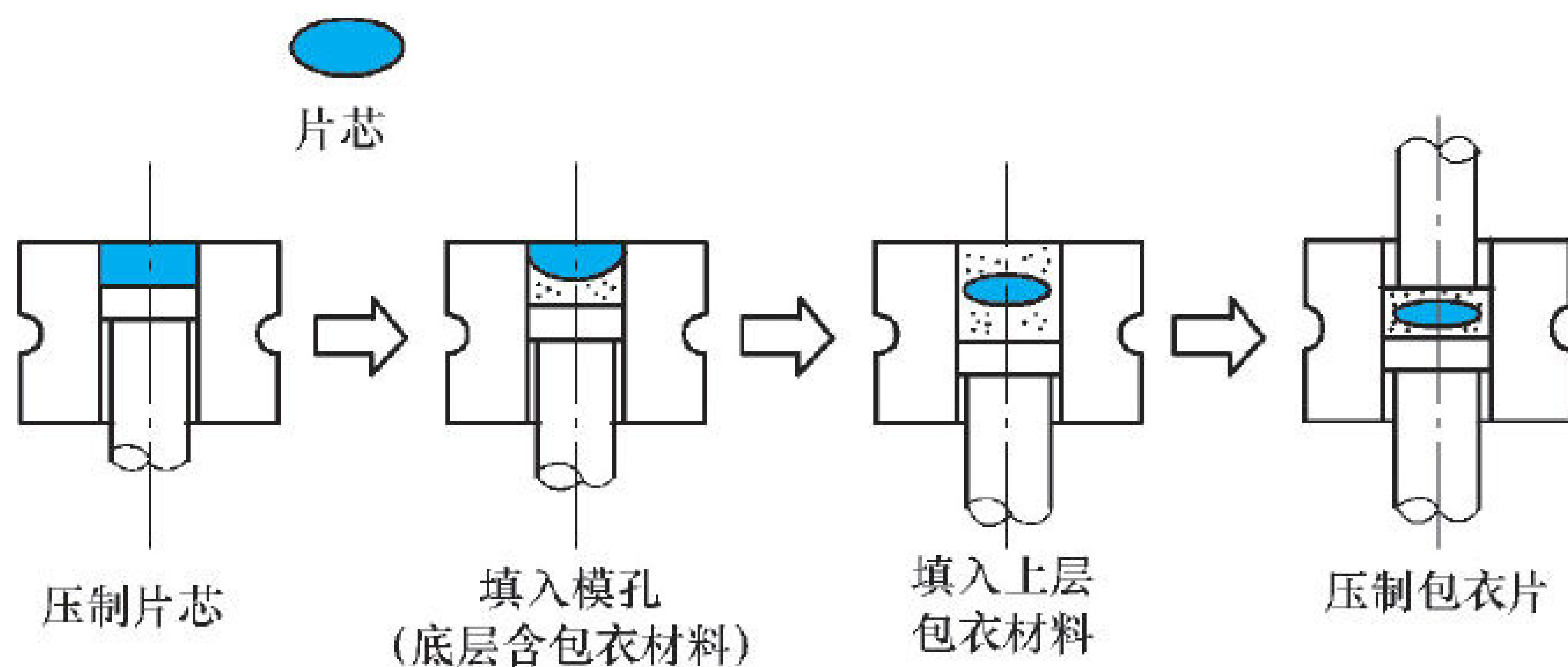


图 9-20 压制包衣制备包衣片的工艺流程

四、影响包衣质量的因素

包衣片平整、细腻的关键在于整个过程中要掌握锅温、喷量、转速三者之间的关系，包衣操作中常出现的问题及解决的方法如下：

1. 粘片 主要是由于喷量太快，违反了溶剂蒸发平衡原则而使片剂相互粘连。出现这种情况，应适当降低包衣液喷量，提高热风温度，加快锅的转速等。

2. 起皱 干燥不当或包衣液喷雾压力低而使喷出的液滴受热浓缩程度不均造成衣膜出现波纹。应立即控制蒸发干燥速率，提高喷雾压力，更换衣料。

3. 起泡或架桥 架桥指刻字片上的衣膜掩盖刻字，造成标志模糊。解决的办法是改进包衣液，放慢包衣喷速，降低干燥温度。

4. 出现色斑或喷霜 这种情况是由于配包衣液时搅拌不匀或固体状物质细度不够、雾化效果差所引起的。可更改包衣液，配包衣液时应充分搅拌均匀，适当降低温度，缩短喷程，提高雾化效果。

5. 药片边缘磨损 若是包衣液固含量选择不当、包衣机转速过快、喷量太小引起的，则应选择适当的包衣液固含量，适当调节转速及喷量的大小；若是片心硬度太差所引起，则应改进片心的配方及工艺。

6. 糖衣片粘锅 含糖量应恒定，一次用量不宜过多，锅温不宜过低。

五、包衣片的包衣处理

由于糖衣主要由糖浆和滑石粉裹成，有稳定药性、改变味觉及色感等作用，糖衣与药芯片紧密黏接在一起。在作含量测定和理化鉴别时要除去糖衣，尤其是含量测定，其糖衣直接影响最后结果。另外，临床上也会碰上糖尿病患者需要服用糖衣片的情况，这时都需要除去糖衣。除糖衣的方法有刀片刮法、酒精灯烧法、烘干敲打法、烘箱加热冷却法等。《中国药典》（2010 年版）二部附录规定薄膜包衣在质量检测时可不除去包衣，一般采用多取样品、研细、筛去包衣层的方式减少误差。

第 5 节 片剂的质量检查

一、片剂的质量检查

1. 外观性状 片剂表面应色泽均匀、光洁，无杂斑，无霉斑，无异味，并在规定的有效期内保持不变。

2. 片重差异 应符合《中国药典》(2010年版)二部对片重差异限度的要求(表9-2)。

表9-2 片剂的片重差异限度

片剂的平均重量/g	片重差异限度/%	片剂的平均重量/g	片重差异限度/%
<0.30	±7.5	≥0.30	±5

片重差异过大,意味着每片中主药含量不一,对治疗可能产生不利影响,具体的检查方法如下:取20片,精密称定每片的片重并求得平均片重,然后以每片片重与平均片重比较,超出上表中差异限度的药片不得多于2片,并不得有1片超出限度1倍。

《中国药典》(2010年版)二部附录中规定糖衣片应在包衣前检查片芯的重量差异,符合上表规定后方可包衣;薄膜衣片应在包衣后检查片重差异。另外,凡已规定检查含量均匀度的片剂,不必进行片重差异检查。

3. 硬度与脆碎度 片剂的硬度对主药的溶出速度具有影响,过小的硬度对片剂的生产、运输和贮存带来诸多不便。因此,应对片剂的硬度进行检查,从而保证片剂的质量。在生产中常用的经验方法:将片剂置中指与示指之间,以拇指轻压,根据片剂的抗压能力,判断它的硬度。

用适当的仪器测定片剂的硬度可以得到定量的结果。目前的方法主要:

(1) 硬度计法:国产片剂四用仪的测定原理与"孟山都法"相似,测得的结果实际上是抗张强度(在片剂生产实践中常将其笼统地称为硬度)。具体的测定方法:将药片立于两个压板之间,沿直径方向徐徐加压,刚刚破碎时的压力即为该片剂的硬度,一般能承受29.4~39.2N的压力即认为合格。

(2) 脆碎仪法:该法是使药片在一个旋转的鼓中互相碰撞和摩擦,经一定的时间(一般为4min)后检查片剂的碎裂情况,可与上述的抗张强度(硬度)互为补充。

脆碎度的检查方法如下:使一定重量的药片在一个旋转的鼓中互相碰撞和摩擦,经一定的时间(一般转速为25r·min^{-1},转动4min)后检查片剂的碎裂情况,或检查片剂的减失重量。

4. 崩解时限 除《中国药典》(2010年版)二部规定进行"溶出度或释放度"检查的片剂以及某些特殊的片剂(如缓控释片剂、口含片、咀嚼片等)以外,一般的口服片剂需做崩解时限检查,其具体要求见表9-3。

表9-3 片剂的崩解时限

片 剂	崩 解 时 限
压制片	15min
舌下片	5min
泡腾片	5min
可溶片	3min
糖衣片	60min
薄膜衣片	30min
肠溶衣片	人工胃液中2h不得有裂缝、崩解或软化等,人工肠液中1h全部溶散或崩解并通过筛网

崩解时限试验采用6根底部镶有筛网(直径2mm)的玻璃管,上下往复通过37℃±1℃的水,每个玻璃管中的每个药片应在表9-3中规定的时间内全部通过筛网。

5. 溶出度或释放度

(1) 概念：溶出度（dissolution rate）指在规定介质中，一定条件下，药物从片剂或胶囊剂等固体剂型溶出的速度和程度。溶出度试验是一种控制药物制剂质量的体外检测方法，现已成为制药工业质量控制项目之一，成为评价制剂处方和生产工艺的一种手段，以及评定固体制剂生物利用度和制剂均匀度的一种方法。对于难溶性药物而言，虽然崩解度合格却并不一定能保证药物快速而完全的溶解出来，也就不能保证具有可靠的疗效。因此，《中国药典》（2010 年版）二部规定了许多药物要进行溶出度检查或释放度（release rate）检查。其中，溶出度检查用于一般的片剂，释放度检查用于缓控释制剂。

(2) 意义：当体内吸收与体外溶出存在着相关或平行关系时，溶出度或释放度的检查结果可以反映体内的吸收情况，那么溶出度或释放度的测定将具有十分重要的意义，所以通常采用溶出度或释放度试验代替体内试验，并且完全可以作为片剂生产和检验中一种常规的检查方法，从而控制片剂的质量。过去认为只有难溶性药物才有溶出度的问题，但近年来的研究证明，就是易溶性的药物也会因制剂的处方和生产工艺的不同而导致药物的溶出有很大差异，甚至同一厂家的不同批号的产品之间也存在着这种差异，这将对其疗效和生物利用度产生不良的影响。因此，有相当数量的易溶性药物制剂，在发达国家药典中亦规定了进行溶出度的检查，而且品种和数量不断增加，大有取代崩解时限检查的趋势。

6. 含量均匀度

(1) 概念：含量均匀度系指小剂量药物在每个片剂中的含量是否偏离标示量以及偏离的程度，必须由逐片检查的结果才能得出正确的结论。一般片剂的含量测定是将 10～20 个药片研碎混匀后取样测定，所以得到的只是平均含量，易掩盖小剂量药物由于混合不匀而造成的每片含量差异。为此，中外药典皆规定了含量均匀度的检查方法及其判断标准。

(2) 检查方法：《中国药典》（2010 年版）二部附录中规定：取供试品 10 片，按该药品项下规定的方法，分别测定每片的相对含量 X（标示量计为 100），求出均值 Z、标准差 S 以及标示量与均值 Z 之差的绝对值 A（$A=|100-Z|$）；若 $A+1.8S\leqslant 5.0$，则含量均匀度合格，若 $A+1.8S>15.0$，则不合格；若 $A+1.8S>15.0$，但 $A+S\leqslant 15.0$，则另取 20 片复试，根据初、复试的结果，计算 30 片的均值 Z、标准差 S 以及 A 值，若 $A+1.45S\leqslant 15.0$，则判为合格，若 $A+1.45S>15.0$，则判为不合格。如果该药品项下的含量均匀度限度为±20%或其他百分数时，应将上述各判断式中的 15.0 改为 20.0 或其他相应的数值，但各判断式中的系数不变。

二、片剂的包装与贮存

包装与贮存的目的是使制剂到达患者手中时，依然保持着原有的物理、化学和生物学等方面的性质，片剂的包装与贮存应当做到密封防潮以及使用方便等。

1. 多剂量包装 几十片甚至几百片包装在一个容器中为多剂量包装，容器多为玻璃瓶和塑料瓶，也有用软性薄膜、纸塑复合膜、金属箔复合膜等制成的药袋。

(1) 玻璃瓶：是应用最多的包装容器，其优点是密封性好，不透水气和空气，化学惰性，不易变质，价格低廉，有色玻璃瓶有一定的避光作用；其缺点是重量较大、易于破损等。

(2) 塑料瓶：是正在日益广泛应用的一类包装容器，其优点是质地轻、不易破碎、容易制成各种形状、外观精美等；但其缺点也较明显，如密封隔离性能不如玻璃制品，在过高的温度及湿度下可能会发生变形等。

2. 单剂量包装 主要分为泡罩式（亦称水泡眼）包装和窄条式包装两种形式，均将片剂单个

包装，使每个药片均处于密封状态，提高了对产品的保护作用，也可杜绝交叉污染。另外，亦使患者用起来更为方便，外观装潢亦显得贵重、美观。

（1）泡罩式包装：底层材料（背衬材料）为无毒铝箔与聚氯乙烯的复合薄膜，形成水泡眼的材料为硬质 PVC；硬质 PVC 经红外加热器加热后在成形滚筒上形成水泡眼，片剂进入水泡眼后，即可热封成泡罩式的包装。

（2）窄条式包装：是由两层膜片（铝塑复合膜、双纸塑料复合膜）经黏合或热压而形成的带状包装，与泡罩式包装比较，成本较低、工序简便。

采用上述方法包装的片剂可贮存较长时间，但应注意有些片剂久贮后，其中的黏合剂会发生固化现象，使片剂的硬度变大，以致影响崩解度或溶出度；另外由于受热、光照、受潮、发霉等原因，仍可能使某些片剂发生有效成分的降解，以致影响片剂的实际含量。因此，久贮后的片剂，必须重新检查崩解度、溶出度和含量，以保证用药的安全有效。

第 6 节 处方举例

例 9-1：乌苯美司口腔崩解片

【处方】

乌苯美司	5g	甘露醇	25g
MCC	15g	CC-Na	1.7g
L-HPC	1.7g	甜菊苷	适量
10%淀粉浆	适量	硬脂酸镁	适量
制备 1000 片			

【制法】 ① 将原辅料均过 100 目筛，按处方量称取主药、甘露醇、甜菊苷以及 50%混合崩解剂（L-HPC、MCC、CC-Na）混合均匀；② 以 10%淀粉浆为黏合剂制软材，40 目筛制粒；③ 60℃烘干，40 目筛整粒；④ 整粒后加入剩余 50%混合崩解剂和硬脂酸镁，混匀压片，压得直径 6mm、片重为 50mg 的片剂，每片含乌苯美司 5mg。

【注解】 ① 乌苯美司为二类抗肿瘤新药，在胃肠道崩解和溶出缓慢，生物利用度较低，设计制成乌苯美司口腔崩解片可解决患者吞咽困难、吸收较慢等问题，提高了乌苯美司的生物利用度；② 甘露醇既可作填充剂，也可用于矫味；③ 崩解剂（L-HPC、MCC、CC-Na）的比例为 1∶9∶1，在此比例下崩解时限小于 25s。为使得崩解迅速完全，口崩片与分散片一般采取内外加法；④ 甜菊苷为矫味剂，硬脂酸镁为润滑剂。

例 9-2：多司马酯分散片

【处方】

多司马酯	250g	PVPP	90g
MCC	145g	甜菊苷	10g
硬脂酸镁	5g	PVP K-30	适量
乙醇	适量	制备 1000 片	

【制法】 ① 按处方称取辅料（内加 2/3 混合崩解剂）与主药过筛混匀；② 加 5%PVP K-30 制软材，过 24 目筛制粒，60℃干燥 2h，过 24 目整粒；③ 加入硬脂酸镁（外加 1/3 崩解剂）混匀压片。

【注解】 ① 多司马酯是胃黏膜保护药，难溶于水，普通片剂崩解性能较差，起效较慢，限制和减弱了其临床应用。多司马酯分散片为在胃酸中可迅速崩解分散并黏附在胃壁上，防止胃损伤。② 除了 PVPP 作崩解剂外，处方中 MCC 既充当填充剂作用，又兼有崩解剂作用，加快了分散片

崩解速度。③多司马酯在水中不稳定，选用乙醇制备5%PVP K-30作为黏合剂可增加药物的稳定性，乙醇易挥发，可缩短干燥的时间，避免湿颗粒和粘连。

例9-3：硝酸甘油片

【处方】 10%硝酸甘油乙醇溶液　　0.5g（硝酸甘油量）

乳糖	88.8g	糖粉	38.0g
17%淀粉浆	适量	硬脂酸镁	1.0g

制成1000片

【制法】 ①制备空白颗粒；②将硝酸甘油制成10%的乙醇溶液拌于空白颗粒的细粉中（30目以下），过10目筛二次后，于40℃以下干燥50～60min；③与事先制成的空白颗粒及硬脂酸镁混匀，压片，即得。

【注解】 ①这是一种通过舌下吸收治疗心绞痛的小剂量药物的片剂，不宜加入不溶性的辅料（除微量的硬脂酸镁作为润滑剂以外）；②为防止混合不匀造成含量均匀度不合格，采用主药溶于乙醇再加入空白颗粒中的方法；③在制备中还应注意防止振动、受热和吸入，以免造成爆炸以及操作者的剧烈头痛；④另外，本品属于急救药，片剂不宜过硬，以免影响其舌下的速溶性。

例9-4：双氯芬酸钾双层片

【处方】

缓释层		速释层	
双氯芬酸钾	35g	双氯芬酸钾	15g
羟丙甲基纤维素	120g	乳糖	40g
十八醇	60g	甘露醇	40g
硬脂酸镁	2g	交联聚维酮	5g
		微粉硅胶	0.5g
		硬脂酸镁	0.5g

共制备1000片

【制法】 ①按缓释层处方称取主药和羟丙甲基纤维素，过80目筛备用；②十八醇加热至60℃，熔融后投入上述主药和辅料，趁热过16目筛制粒，冷却后过16目整粒；③加入2%硬脂酸镁混匀，得到缓释颗粒；④按速释处方称取主药和交联聚维酮（过80目筛）以及乳糖和甘露醇（过100目筛），混匀；⑤加入1%硬脂酸镁和微粉硅胶，混匀后备用；⑥选择10mm冲模，将上述两种组分按一定比例先后压片制得双层片，其中缓释层含35mg双氯芬酸钾，速释层含15mg双氯芬酸钾。

注释 ①双氯芬酸钾主要用于短期非风湿性疼痛的治疗，具有起效快、副作用小的特点。该药半衰期短，一般一天需给药4次。双氯芬酸钾双层片由缓释层和速释层组成，日服2次，既延长给药间隔，又发挥药物本身起效快的优点。②HPMC为常用的亲水凝胶型骨架材料，十八醇是疏水性的溶蚀性材料，在本处方中起到阻滞剂的作用，二者合用能达到较好的缓释效果。③缓释层颗粒制备中采用熔融法制粒，克服了溶胀性辅料湿法制粒黏度太大的缺点。④速释层采取直接压片的处方，交联聚维酮作崩解剂，水溶性填充剂乳糖和甘露醇替代常用的微晶纤维素，在保证速崩和工艺重现性的前提下了改善口感。

例9-5：甜叶菊泡腾片

【处方】

甜叶菊提取物	11g	枸橼酸	29g
碳酸钠	21g	乳糖	17g
淀粉	17g	PVP	5g

无水乙醇	适量	PEG 6000	适量

制备 1000 片

【制法】①将主药与辅料混合均匀，用 5%PVP 无水乙醇溶液制软材，经 14 目筛制粒，在 50℃烘箱中烘 50min 取出，14 目筛整粒后压片；②也可以将填充剂分成 3 份，分别与主药、枸橼酸、碳酸钠制成含药颗粒、酸颗粒与碱颗粒，再加入润滑剂混匀压片。

【注解】①泡腾片含有碳酸盐和有机酸，遇水可产生气体而成泡腾状，具有崩解迅速、服用方便、生物利用率高和携带方便等特点，兼具了固体制剂和液体制剂的特点，尤其适用于儿童、老年人和不能吞咽固体制剂的患者；②枸橼酸和碳酸钠构成泡腾崩解剂；③5%PVP 无水乙醇溶液为黏合剂；④PEG 6000 作润滑剂。

例 9-6：马来酸氯苯那敏片

【处方】

马来酸氯苯那敏	4g	预胶化淀粉	75g
微晶纤维素	66g	硬脂酸	3g
微粉硅胶	1.1g	硬脂酸镁	0.4g

制备 1000 片

【制法】①将一半的预胶化淀粉与药物及微粉硅胶在混合器中混合 5min；②加入另一半预胶化淀粉、微晶纤维素和硬脂酸混合 10min；③再加入硬脂酸镁混合 5min，将最终混合物直接压片。

【注解】①马来酸氯苯那敏片剂为小剂量制剂，为确保药物含量均匀度，采用多步混合以确保主药分散均匀。由于微粉硅胶密度较小，混合时要最先加入，而硬脂酸镁包裹在颗粒表面，混合时间过长会影响填充剂的可压性，因此最后加入。②直接压片的处方要求有良好的流动性以保证合格的片重差异。本品处方中作为填充剂的预胶化淀粉与微晶纤维素流动性和可压性均较好外，硬脂酸、微粉硅胶和硬脂酸镁共同组成混合润滑剂。③微晶纤维素具有良好的可压性，但崩解能力有限，与预胶化淀粉联用则增加了片剂的溶胀性，改善崩解能力。

例 9-7：多柔比星-聚乳酸眼用缓释植入片

【处方】

盐酸多柔比星	0.45g	聚乳酸（1.09×10^4道尔顿）	7.65g
灭菌注射用水	适量	丙酮	适量

制备 100 片

【制法】①称取处方量盐酸多柔比星，以灭菌注射用水溶解，配制成浓度为 $2g\cdot L^{-1}$ 的储备液备用；②称取处方量聚乳酸，在无菌层流操作台上加入丙酮搅拌溶解；③加入盐酸多柔比星储备液，混匀，继续搅拌挥去丙酮，待聚乳酸析出并黏结成块时取出国；④再用模具将析出的混合物制成厚 1.22mm、直径 2.5mm 的均匀圆形片；⑤待残留溶剂挥干后放入干燥器中，7h 后取出，称重（每片含药量 4.5mg）；⑥置于消毒干燥玻璃板上，用 2.5×10Gy 的射线照射消毒 1h，真空无菌包装。该片剂呈橘黄色。

【注解】①蒽环类抗生素多柔比星（adriamycin，ADM）是一种强效的抗增殖药物，人工合成的高分子生物降解材料聚乳酸（PLA）具有良好的生物相容性和生物降解性，被广泛用作缓释药物载体，采用溶解法制备的多柔比星-聚乳酸眼用缓释植入片用于白内障摘除合并人工晶状体植入术后囊膜浑浊的防治，手术时与人工晶状体一起植入；②丙酮为盐酸多柔比星的溶剂，不仅自身具有挥发性，也可以使水分挥发加快，放入干燥器中则主要是为吸收多柔比星-聚乳酸眼用植入片中的残留水分。

例 9-8：豆豉溶栓酶肠溶片

【处方】

片芯		肠溶包衣液	
豆豉溶栓酶 $10^4U\cdot g^{-1}$	110g	聚丙烯酸树脂Ⅱ号	4.2g

淀粉	102g	聚丙烯酸树脂Ⅲ号	2.1g
糊精	35g	邻苯二甲酸二乙酯	4.2g
微晶纤维素	45g	聚山梨酯 80	2.1g
8%淀粉浆	适量	蓖麻油	2.1g
干淀粉	2.5g	95%乙醇	85.3g
硬脂酸镁	3.5g		

制备 1000 片

【制法】 ①片芯的制备：取处方量淀粉、糊精和微晶纤维素过 100 目筛，混匀后用 8%的淀粉浆制成软材，12 目筛制粒，65℃干燥湿颗粒至含水量为 0.3%，过 14 目筛整粒，备用。用等量递加法加入过 120 目筛的豆豉溶栓酶及干淀粉、硬脂酸镁混匀后压片，得每片含 110mg 豆豉溶栓酶、片重 0.3g、片径 7mm。②肠溶液包衣：按处方配制肠溶包衣液，包肠溶衣层前片芯先包裹数层粉衣层（淀粉和滑石粉），增重 1.1%，以防片芯吸潮变质。包衣时维持片芯温度 30℃，流化法包衣法增重 2.6%。

【注释】 ①豆豉溶栓酶（douchi fibrinolytic enzyme）来源于我国传统豆豉食品，安全可靠，生产成本低廉，具有高效的溶纤能力，为临床抗血栓药物，体内持续作用时间长（约 3h）；②豆豉溶栓酶不耐热，在胃中易失活，必须将豆豉溶栓酶制成肠溶制剂，同时采用空白颗粒法制备豆豉溶栓酶颗粒；③片芯中淀粉、糊精和微晶纤维素为填充剂，制粒后加的干淀粉为崩解剂，淀粉浆为黏合剂，硬脂酸镁为润滑剂；④肠溶液的配制采用 95%乙醇（有机溶剂-水混合体系）溶解肠溶性聚合物聚丙烯酸树脂Ⅱ号、Ⅲ号，聚山梨酯 80 为致孔剂，邻苯二甲酸二乙酯和蓖麻油为增塑剂。

学习重点

片剂系指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状固体制剂，可供内服和外用。片剂临床应用广泛，种类繁多，如分散（速效）片、控释（长效）片、肠溶包衣片、咀嚼片及含片等，以满足不同临床医疗的需要。片剂的辅料包括填充剂（稀释剂）、润湿剂、黏合剂、崩解剂和润滑剂。片剂的制备方法主要有制粒压片法（湿法制粒压片法和干法制粒压片法）和直接压片法（粉末直接压片法和结晶直接压片法）。为达到增加药物的稳定性、掩盖片剂不良气味、控制药物的释放速度及释放部位以及改善片剂的外观的目的，片剂可以进一步包衣，种类有糖衣和薄膜衣，其中薄膜衣又分为胃溶型、胃不溶型和肠溶型三种。片剂的质量检测包括外观性状、片重差异、硬度、脆碎度、崩解时限、溶出度或释放度以及含量均匀度。

思 考 题

1. 举例说明片剂的主要辅料有哪些种类？各有什么作用？
2. 简述湿法制粒压片法制备片剂的工艺过程。
3. 分析片剂制备中可能发生的问题和原因。
4. 说明包衣的目的、种类和方法。

（刘玉雯）

第10章 栓　　剂

学习要求

1. 掌握栓剂的概念、常用的栓剂基质、附加剂的种类；全身作用栓剂的吸收途径及影响因素；置换价的定义、计算方法及有关计算。

2. 熟悉栓剂的制备方法、栓剂的质量要求、对基质的要求。

3. 了解栓剂的分类、质量检查。

一、概述

1. 栓剂的概念　栓剂（suppositories）系指将药物和适宜的基质制成的具有一定形状供腔道给药的固体状外用制剂。栓剂在常温下为固体，塞入人体腔道后，在体温下迅速软化，熔融或溶解于分泌液，逐渐释放药物而产生局部或全身作用。

2. 栓剂的类型　栓剂因使用腔道不同而有不同的名称，如肛门栓、阴道栓、尿道栓、耳用栓和鼻用栓等，常用的有直肠栓和阴道栓。肛门栓的形状有圆锥形、圆柱形、鱼雷形等，每枚重量约 2g，其中鱼雷形较多用，此形状的栓剂塞入肛门后，由于括约肌的收缩容易抵向直肠内。阴道栓的形状有球形、卵形、鸭嘴形等，每枚重约 2～5g，其中鸭嘴型较多用，表面积较大。栓剂的形状如图 10-1 所示。

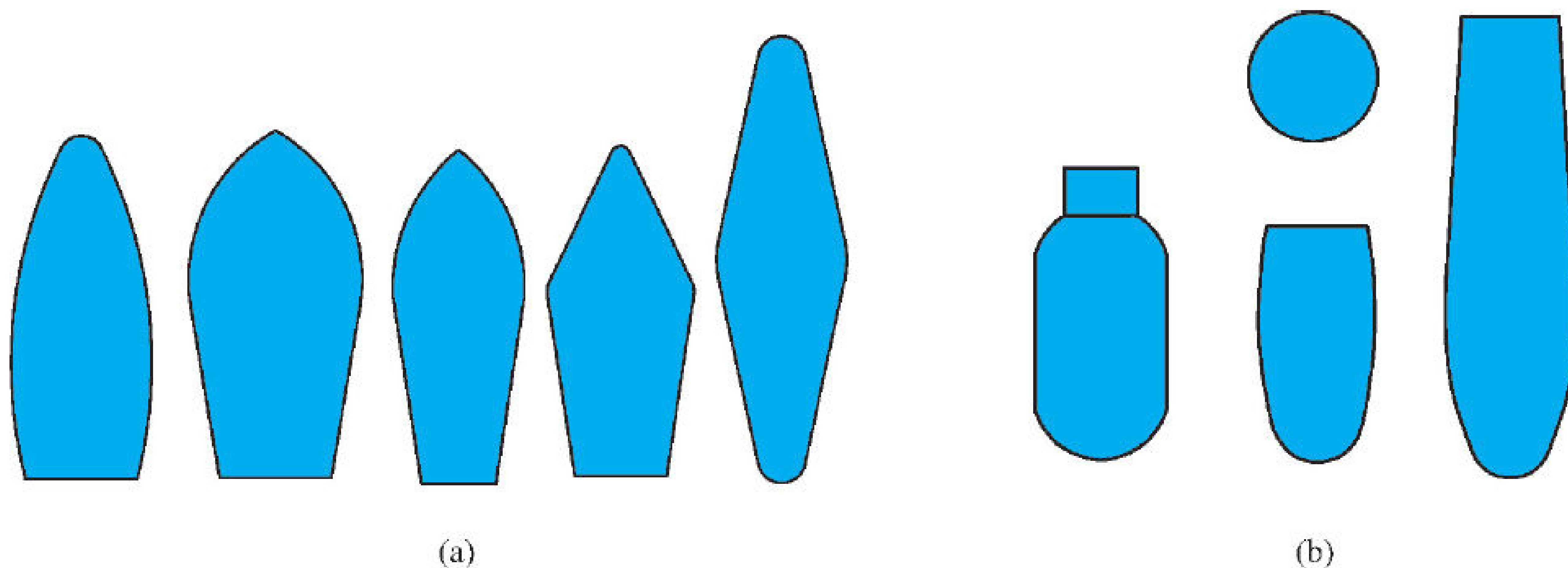


图 10-1　栓剂的形状

（a）肛门栓外形；（b）阴道栓外形

3. 栓剂的特点 以局部作用为目的的栓剂主要有润滑、收敛、抗菌、杀虫、局麻等作用。全身作用的栓剂由于其可避免肝脏的首过作用和不受胃肠道消化酶的影响，而且，适合于对于口服片剂、胶囊、散剂有困难的患者用药，因此栓剂的全身治疗作用越来越受到重视，主要有镇痛、镇静、兴奋、扩张支气管和血管、抗菌等作用。

4. 栓剂的质量要求 ①药物与基质应混和均匀，栓剂外形应完整光滑；②塞入腔道后应无刺激性，应能融化、软化或溶化，并与分泌液混合，逐步释放出药物，产生局部或全身作用；③并应有适宜的硬度，以免在包装、贮藏或使用时变形。

5. 影响栓剂吸收的因素 由于栓剂所起作用不同，影响其吸收的因素也有所不同。

（1）全身作用的栓剂：栓剂直肠给药后的吸收途径有3条：①通过上直肠静脉经门静脉而入肝脏，在肝脏代谢后再进入体循环；②通过中、下直肠静脉进入髂内静脉，绕过肝脏进入下腔大静脉，再进入体循环；③通过直肠淋巴系统进入胸导管，再进入体循环（图10-2）。栓剂在应用时塞入距肛门口约2cm处时，可有给药总量的50%～75%的药物通过中、下直肠静脉吸收不经过肝而达到全身作用的目的。

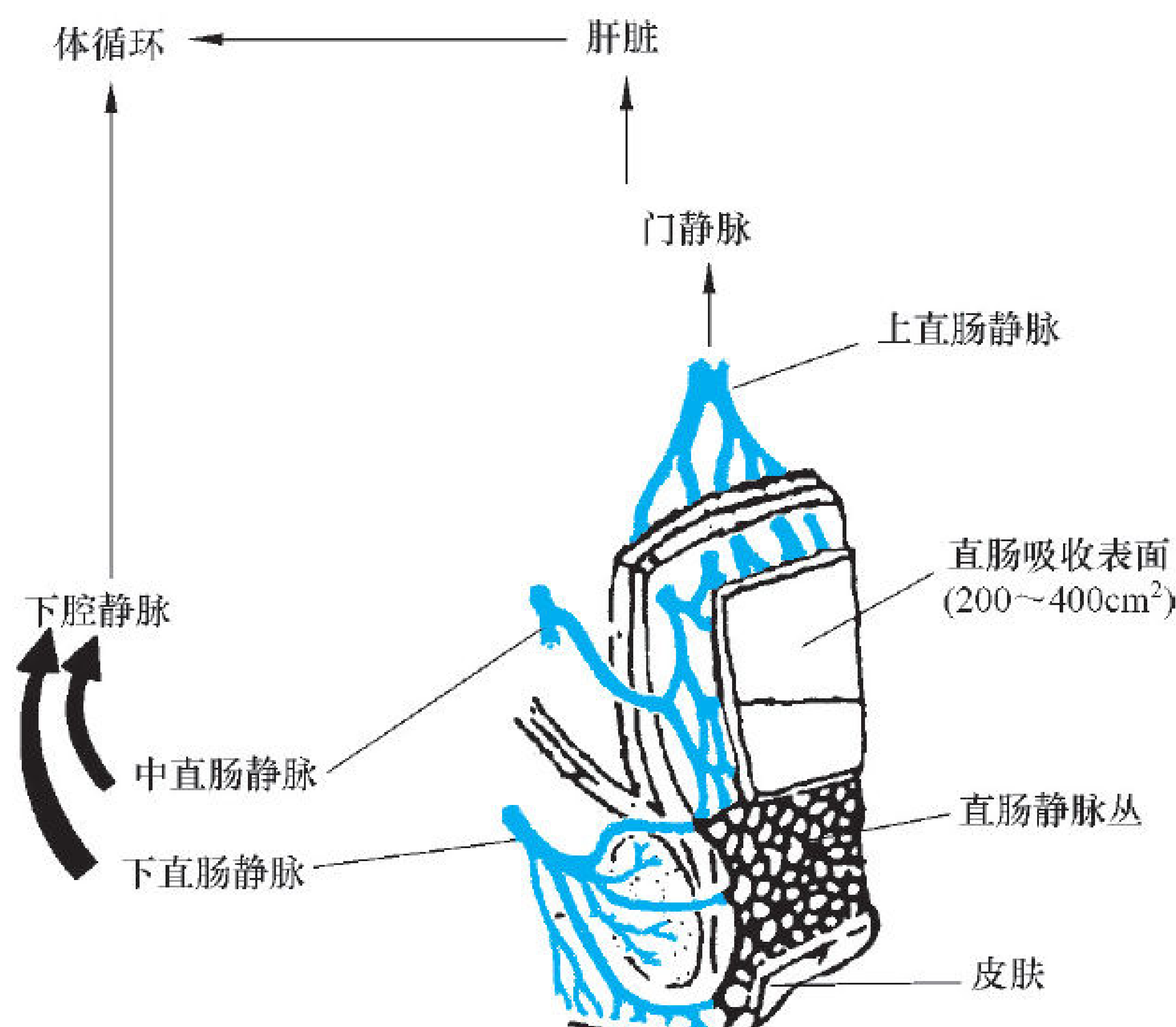


图10-2 直肠血管分布图

（2）影响全身作用栓剂吸收的因素：全身作用的栓剂一般要求迅速释放药物，特别是解热镇痛类药物宜迅速释放、吸收。影响全身作用的栓剂吸收的主要因素：

1）基质的影响：一般应根据药物性质选择与药物溶解性相反的基质，有利于药物释放，增加吸收。①如药物是脂溶性的则应选择水溶性基质；②如药物是水溶性的则选择脂溶性基质，这样溶出速度快，体内峰值高，达峰时间短。

2）药物分散度的影响：分散度越大，药物释放越快；为了提高药物在基质中的均匀性，可用适当的溶剂将药物溶解或者将药物粉碎成细粉后再与基质混合。

3）药物性质的影响：非解离型药物易透过直肠黏膜吸收入血液，脂溶性非解离药物最易吸收；而季铵类化合物等完全解离的药物则吸收较差。用缓冲剂以改变直肠部位的pH，由此增加非解离药物的浓度借以提高其生物利用度。

4）附加剂的影响：为增加栓剂中药物的释放和吸收，可加入表面活性剂，能增加药物的亲水

性，加速药物向分泌物中转移，有助于药物的释放、吸收。

（3）局部作用的栓剂：只在腔道局部起作用，应尽量减少吸收，故应选择融化或溶解、释药速度慢的栓剂基质。水溶性基质制成的栓剂因腔道中的液体量有限，使其溶解速度受限，释放药物缓慢，较脂肪性基质更有利于发挥局部药效。局部作用通常在半小时内开始，要持续约 4h。但液化时间不宜过长，否则会使患者感到不适，而且可能不会将药物全部释出，甚至大部分排出体外。

6. 新型栓剂　由于栓剂疗效确切，且不易受其他条件影响，因此可把更多的药物做成栓剂。但传统的普通栓剂（conventional type suppository，CTS）不能满足这一要求，所以相继开发出了一些新型栓剂，现简述如下：

（1）中空栓剂：中空栓剂是栓中有一空心部分，可供填充各种不同类型的药物，包括固体和液体［图 10-3（a）］。中心是液体的中空栓剂放入体内后外壳基质迅速熔融破裂，药物以溶液形式一次性释放，达峰时间短、起效快，可起到速效作用，较普通栓剂有更高的生物利用度。中空栓剂中心的药物如添加适当赋形剂或制成固体分散体使药物快速或缓慢释放，从而具有速释或缓释作用。

（2）双层栓剂：双层栓一般有 3 种。

1）内外两层栓：内外两层含有不同药物［图 10-3（b）］，可先后释药而达到特定的治疗目的。

2）上下两层栓 A：其下半部的水溶性基质使用时可迅速释药，上半部用脂溶性基质能起到缓释作用［图 10-3（c）］，可较长时间使血药浓度保持平稳。

3）上下两层栓 B：不同的是其上半部为空白基质，下半部才是含药栓层［图 10-3（d）］，空白基质可阻止药物向上扩散，减少药物经上直肠静脉吸收进入肝脏而发生首过效应，提高了药物的生物利用度。同时为避免塞入的栓剂逐渐自动进入深部，有人研究设计出可延长在直肠下部停留时间的双层栓剂：双层栓的前端由溶解性高、能迅速吸收水分膨胀形成凝胶塞而抑制栓剂向上移动的基质组成，这样可达到避免肝脏首过效应的目的，有着极大的应用前景。

（3）微囊栓剂：系先将主药微囊化，再制成栓剂［图 10-3（e）］，从而延缓药物释放。如吲哚美辛复合微囊栓，栓中同时含有药物细粉及微囊，经试验证明，复合微囊栓同时具有速释和缓释两种性能，也是一种较为理想的栓剂新剂型。

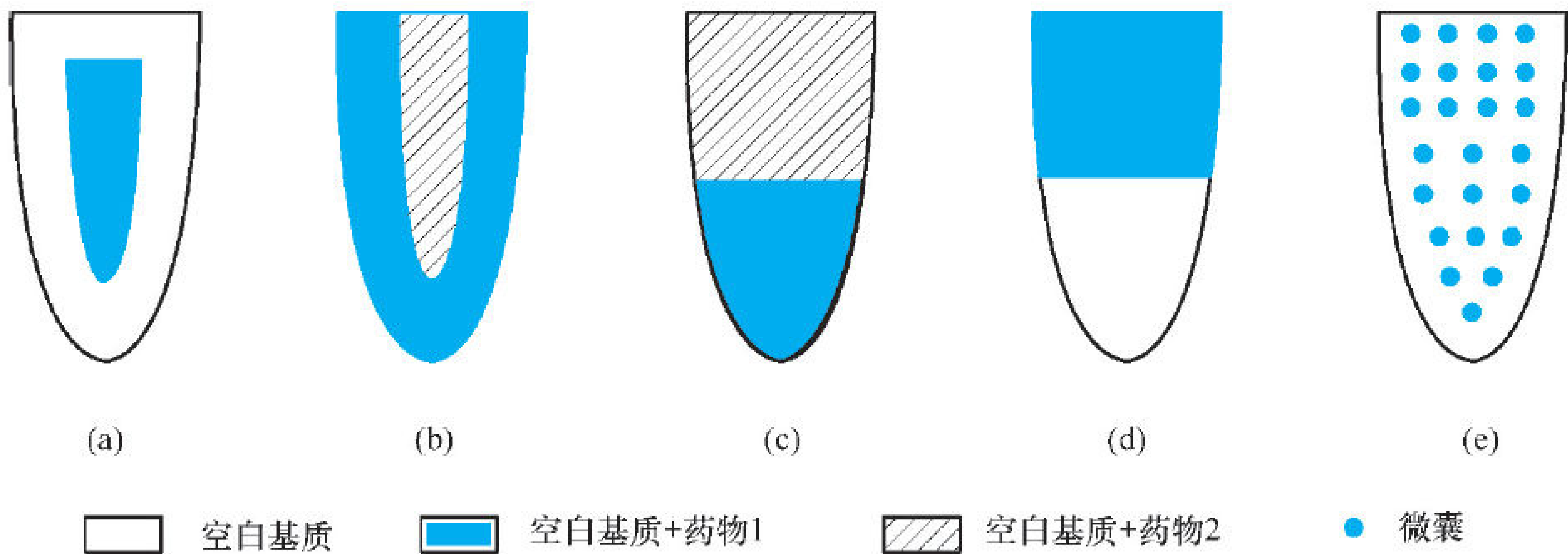


图 10-3　几种新型栓剂示意图

（a）中空栓剂；（b）内外双层栓；（c）上下双层栓 A；（d）上下双层栓 B；（e）微囊栓剂

（4）渗透泵栓剂：渗透泵栓剂是采用渗透泵原理研制的一种长效栓剂。其最外层为一不溶解的微孔膜，药物分子可由微孔慢慢渗出，因而可较长时间维持疗效，也是一种较理想的控释型栓剂。

（5）缓释栓剂：为一种长效栓剂，该栓在直肠内不溶解，不崩解，通过吸收水分而逐渐膨胀，缓慢释药而发挥其疗效。

（6）泡腾栓：其中加入发泡剂，使用时产生泡腾作用以加速栓剂熔融和药物释放，此类栓剂有利于药物分布渗入黏膜皱襞内，尤适用于阴道栓制备。如有人制备的达那唑泡腾栓产生的泡沫可延长药物与黏膜的作用时间，提高局部组织药物浓度，进而增强治疗效果。

二、栓剂的组成

栓剂主要由药物、基质和附加剂组成。栓剂的处方设计首先要根据所选择主药的药理作用，考虑用药目的，即确定用于局部作用还是全身作用以及用于何种疾病的治疗。而且，根据体内作用特点的不同可以设计各种类型的栓剂。选择基质时，根据用药目的和药物性质等来决定。栓剂给药后，必须经过基质融化、软化或溶解，药物才能从基质中释放，并分散于直肠黏膜中，最后与黏膜接触而被吸收，因此基质的种类和性质直接影响药物释放的速率。

（一）药物

栓剂中药物加入后可溶于基质中，也可混悬于基质中。一般应根据药物性质选择与药物溶解性相反的基质，有利于药物释放，增加吸收。为了提高药物在基质中的均匀性，可用适当的溶剂将药物溶解或者将药物粉碎成细粉后再与基质混合。供制栓剂用的固体药物，除另有规定外，应预先用适宜方法制成细粉，并全部通过 6 号筛。根据施用腔道和使用目的的不同，制成各种适宜的形状。

（二）基质

1. 基质的要求 ①室温时具有适宜的硬度，当塞入腔道时不变形，不破碎。在体温下易软化、融化，能与体液混合和溶于体液。②具有润湿或乳化能力，水值较高。③不因晶形的软化而影响栓剂的成形。④基质的熔点与凝固点的间距不宜过大，油脂性基质的酸价在 0.2 以下，皂化值应在 200～245 之间，碘价低于 7。⑤适用于冷压法及热熔法制备栓剂，且易于脱模。基质不仅赋予药物成形，且影响药物的作用，局部作用要求释放缓慢而持久，全身作用要求塞入腔道后迅速释药。

2. 基质的种类 栓剂基质主要分油脂性基质和水溶性基质两大类。

（1）油脂性基质：①油脂性基质的栓剂中，如药物为水溶性的，则药物能很快释放于体液中，机体作用较快；②如药物为脂溶性的，则药物必须先从油相中转入水相体液中，才能发挥作用，转相与药物的油水分配系数有关。

1）可可豆脂（cocoa butter）：①是梧桐科植物可可树种仁中得到的一种固体脂肪。主要是含硬脂酸、棕榈酸、油酸、亚油酸和月桂酸的甘油酯，其中可可碱含量可高达 2%；②为白色或淡黄色、脆性蜡状固体。有 α、β、β′、γ 4 种晶型，其中以 β 型最稳定，熔点为 34℃；③通常应缓缓升温加热待熔化至 2/3 时，停止加热，让余热使其全部熔化，以避免其他晶型的形成；④每 100g 可可豆脂可吸收 20～30g 水，若加入 5%～10%聚山梨酯 60 可增加吸水量，且还有助于药物混悬在基质中。

2）半合成或全合成脂肪酸甘油酯：①系由椰子或棕榈种子等天然植物油水解、分馏所得 C_{12}～C_{18}游离脂肪酸，经部分氢化再与甘油酯化而得的三酯、二酯、单酯的混合物，故称半合成脂肪酸酯；②化学性质稳定，成形性能良好，具有保湿性和适宜的熔点，不易酸败，目前为取代天然油脂的理想的栓剂基质；③国内已生产的有半合成椰油酯、半合成山苍籽油酯、半合成棕榈油酯、硬脂酸丙二醇酯等。

A. 半合成椰油酯：①系由椰子油加硬脂酸再与甘油酯化而成；②为乳白色块状物，熔点为 33～41℃，凝固点为 31～36℃，有油脂臭；③吸水能力大于 20%，刺激性小。

B. 半合成山苍籽油酯：①系由山苍籽油水解，分离得月桂酸再加硬脂酸与甘油经酯化而得的油酯；②也可直接用化学品合成，称为混合脂肪酸酯；③3种单酯混合比例不同，产品的熔点也不同，其规格有34型（33～35℃）、36型（35～37℃）、38型（37～39℃）、40型（39～41℃）等，其中栓剂制备中最常用的为38型；④理化性质与可可豆脂相似，为黄色或乳白色块状物。

C. 半合成棕榈油酯：①系以棕榈仁油经碱处理而得的皂化物，再经酸化得棕榈油酸，加入不同比例的硬脂酸、甘油经酯化而得的油酯；②为乳白色固体，抗热能力强，酸值和碘值低，对直肠和阴道黏膜均无不良影响。

D. 硬脂酸丙二醇酯：①是硬脂酸丙二醇单酯与双酯的混合物，为乳白色或微黄色蜡状固体，稍有脂肪臭；②水中不溶，遇热水可膨胀，熔点35～37℃；③对腔道黏膜无明显的刺激性，安全、无毒。

（2）水溶性基质

1）甘油明胶（gelatin glycerin）：①系将明胶、甘油、水按一定的比例在水浴上加热溶化，蒸去大部分水，使明胶、甘油、水三者的重量比为2∶7∶1时放冷后经凝固而制得；②具有很好的弹性，不易折断，且在体温下不融化，但能软化并缓慢溶于分泌液中，具有缓慢释放药物等特点；③溶解速度与明胶、甘油及水三者用量有关，甘油与水的含量越高则越容易溶解，且甘油能防止栓剂干燥变硬；④多用做阴道栓剂基质，明胶是胶原的水解产物，凡与蛋白质能产生配伍变化的药物，如鞣酸、重金属盐等均不能用甘油明胶作基质。

2）聚乙二醇（PEG）：①为结晶性载体，易溶于水，熔点较低，多用熔融法制备成形，为难溶性药物的常用载体；②于体温不融化，但能缓缓溶于体液中而释放药物；③吸湿性较强，对黏膜有一定刺激性，加入约20%的水，则可减轻刺激性；④为避免刺激还可在纳入腔道前先用水湿润，也可在栓剂表面涂一层鲸蜡醇或硬脂醇薄膜；⑤基质中含30%～50%的液体，其硬度接近或等于可可豆脂的硬度，且栓剂在水中的溶解度随液体PEG比例的增多而加速；⑥不宜与奎宁、乙酰水杨酸、苯佐卡因、氯碘喹啉、磺胺类配伍。

3）聚氧乙烯（40）硬脂酸酯（polyoxyl 40 stearate）：①系聚乙二醇的单硬脂酸酯和二硬脂酸酯的混合物，呈白色或微黄色，无臭或稍有脂肪臭味的蜡状固体；②熔点为39～45℃；可溶于水、乙醇、丙酮等，不溶于液状石蜡；③商品名Myrij52，代号为S-40，S-40可以与PEG混合使用，可制得崩解性、释放性能较好的稳定的栓剂。

4）泊洛沙姆：①为聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物，是一种表面活性剂，型号有多种；②随聚合度增大，物态从液体、半固体至蜡状固体，易溶于水，可用做栓剂基质；③较常用的型号为188型，商品名为pluronic F-68，熔点为52℃；④能促进药物的吸收并起到缓释与延效的作用。

（三）附加剂

1. 硬化剂　若制得的栓剂在贮藏或使用时过软，可加入适量的硬化剂，如蜂蜡、鲸蜡醇、硬脂酸、巴西棕榈蜡等调节，但效果十分有限。因为它们的结晶体系和构成栓剂基质的三酸甘油酯大不相同，所得混合物明显缺乏内聚性，而且其表面异常。

2. 增稠剂　当药物与基质混合时，因机械搅拌情况不良或生理上需要时，栓剂制品中可酌加增稠剂，常用的增稠剂有氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸铝等。

3. 乳化剂　当栓剂处方中含有与基质不相混合的液相，特别是当此相含量较高时（大于5%）可加适量的乳化剂。

4. 吸收促进剂　起全身治疗作用的栓剂，为了增加全身吸收，可加入吸收促进剂以促进药物被直肠黏膜的吸收。常用的吸收促进剂有：

1）表面活性剂：在基质中加入适量的表面活性剂，能增加药物的亲水性，尤其对覆盖在直肠黏膜壁上的连续的水性黏液层有胶溶、洗涤作用并造成有孔隙的表面，从而增加药物的穿透性，提高生物利用度。

2）氮酮：将不同量的氮酮（Azone）和表面活性剂基质 S-40 混合后，含氮酮栓剂均有促进直肠吸收的作用，说明氮酮直接与肠黏膜起作用，改变生物膜的通透性，能增加药物的亲水性，能加速药物向分泌物中转移，因而有助于药物的释放、吸收。但随氮酮的含量增加无显著性差异，不含氮酮的栓剂吸收则较少。

3）其他：此外尚有氨基酸乙胺衍生物、乙酰醋酸酯类、β-二羧酸酯、芳香族酸性化合物、脂肪族酸性化合物也可作为吸收促进剂。

5. 着色剂 可选用脂溶性着色剂，也可选用水溶性着色剂，但加入水溶性着色剂时，必须注意加水后对 pH 值和乳化剂乳化效率的影响，还应注意控制脂肪的水解和栓剂中的色素迁移现象。

6. 抗氧剂 对易氧化的药物应加入抗氧剂，如丁基羟基茴香醚（BHA）、叔丁基羟基甲苯（BHT）、没食子酸酯类等。

7. 防腐剂 当栓剂中含有植物浸膏或水性溶液时，可使用防腐剂及抗菌剂，如羟苯酯类。使用防腐剂时应验证其溶解度、有效剂量、配伍禁忌以及直肠对其的耐受性。

三、栓剂的制备

1. 制备方法 栓剂的制备方法基本有两种，即冷压法与热熔法。

（1）冷压法（cold compression method）：是不论搓捏或模型冷压，均是将药物与基质的锉末置于冷却的容器内混合均匀，然后手工搓捏成形或装入制栓模型机内压成一定形状的栓剂。机压模型成形者较美观。

（2）热熔法（fusion method）：是将计算量的基质锉末用水浴或蒸气浴加热熔化，温度适当，不能过高，然后按药物性质以不同方法加入，混合均匀，倾入冷却并涂有润滑剂的模型中，至稍溢出模口为度。放冷，待完全凝固后，削去溢出部分，开模取出。热熔法应用较广泛，工厂生产一般均已采用机械自动化操作来完成。

2. 模孔内涂润滑剂的种类

（1）水溶性润滑剂：适用于脂肪性基质的栓剂，常用软肥皂、甘油和 95％乙醇（1∶1∶5）混合所得。

（2）脂溶性润滑剂：适用于水溶性或亲水性基质的栓剂，常用液状石蜡或植物油等。

有的基质不黏模，如可可豆脂或聚乙二醇类，可不用润滑剂。

3. 栓剂制备中基质用量的确定

（1）原因：通常情况下栓剂模型的容量一般是固定的，但会因基质或药物的密度不同可容纳不同的重量。而一般栓模容纳重量（如 1g 或 2g 重）是指以可可豆脂为代表的基质重量。加入药物会占有一定体积，特别是不溶于基质的药物。为保持栓剂原有体积，就要计算出置换价。

（2）置换价（displacement value，DV）：指药物的重量与同体积基质重量的比值。可以用式（10-1）求得某药物对某基质的置换价：

$$DV = \frac{W}{G-(M-W)} \tag{10-1}$$

式（10-1）中，G 为纯基质平均栓重；M 为含药栓的平均重量；W 为每个栓剂的平均含药重量。

（3）测定方法：取基质作空白栓，称得平均重量为 G，另取基质与药物定量混合做成含药栓，

称得平均重量为 M，每粒栓剂中药物的平均重量 W，将这些数据代入上式，即可求得某药物对某一新基质的置换价。

用测定的置换价可以计算出制备这种含药栓需要基质的重量 x：

$$x=\left(G-\frac{W}{DV}\right)\times n \tag{10-2}$$

式（10-2）中，W 为每个栓剂的平均含药重量；n 为拟制备栓剂的枚数。

四、栓剂的质量检查

（一）栓剂的质量检查

《中国药典》（2010 年版）二部规定，栓剂的一般质量要求有：① 药物与基质应混和均匀，栓剂外形应完整光滑；② 塞入腔道后应无刺激性，应能融化、软化或溶化，并与分泌液混合，逐步释放出药物，产生局部或全身作用；③ 并应有适宜的硬度，以免在包装、贮藏或用时变形；④ 并应作重量差异和融变时限等多项检查。

1. 重量差异 检查法：取栓剂 10 粒，精密称定总重量，求得平均粒重后，再分别精密称定各粒的重量。每粒重量与平均粒重相比较，超出重量差异限度的药粒不得多于 1 粒，并不得超出限度 1 倍。栓剂的重量差异限度见表 10-1。

表 10-1 栓剂的重量差异限度

标示重量	重量差异限度	标示重量	重量差异限度
1.0g 或 1.0g 以下	±10%	3.0g 以上	±5%
1.0g～3.0g	±7.5%		

2. 融变时限 《中国药典》（2010 年版）二部规定，用融变时限检查法进行检查。按法测定，脂肪性基质的栓剂 3 粒均应在 30min 内全部融化、软化或触压时无硬心；水溶性基质的栓剂 3 粒在 60min 内全部溶解，如有一粒不合格应另取 3 粒复试，均应符合规定。

3. 药物溶出速度和吸收试验 药物溶出速度和吸收试验可作为栓剂质量检查的参考项目。

（1）溶出速度试验：是将栓剂放入盛有介质并附有搅拌器的容器中，于 37℃ 每隔一定时间取样测定，每次取样后需补充同体积的溶出介质，求出介质中的药物量，作为在一定条件下基质中药物溶出速度的参考指标。

（2）体内吸收试验：可用家兔，开始时剂量不超过口服剂量，以后再两倍或三倍地增加剂量。给药后按一定时间间隔抽取血液或收集尿液，测定药物浓度，最后计算动物体内药物吸收的动力学参数和 AUC 等。

4. 稳定性和刺激性试验

（1）稳定性试验：是将栓剂在室温 25℃±3℃ 和 4℃ 下贮存，定期检查外观变化和软化点范围、主药的含量及药物的体外释放。

（2）刺激性试验：对黏膜刺激性检查，一般用动物试验。即将基质检品的粉末、溶液或栓剂，施于家兔的眼结膜上或纳入动物的直肠、阴道，观察有何异常反应。在动物试验基础上，临床验证多在人体肛门或阴道中观察用药部位有无灼痛、刺激以及不适感觉等反应。

（二）栓剂的包装贮存

将栓剂分别用蜡纸或锡纸包裹后置于小硬纸盒或塑料盒内，以免互相粘连，避免受压，于干燥阴凉处（30℃以下）储存。甘油明胶栓及聚乙二醇栓可室温阴凉处贮存，并宜密闭于容器中以

免吸湿、变形、变质等。

五、处方举例

例 10-1： 对乙酰氨基酚栓

【处方】 对乙酰氨基酚 15g 半合成山苍籽油酯 120g

共制 100 枚

【制法】 取半合成山苍籽油酯在水浴上熔化，对乙酰氨基酚研细，加入上述熔化的基质分散均匀，保温灌模即得。

【用途】 本品有解热镇痛作用，用于小儿普通感冒或流行性感冒引起的发热，也用于缓解轻中度疼痛如关节痛、头痛、肌肉痛等。

例 10-2： 呋喃西林栓

【处方】

呋喃西林粉	50g	维生素 E	10g
维生素 A	20 万 U	羟苯乙酯	0.5g
50%乙醇	50ml	聚山梨酯 80	10ml
甘油明胶	加至 1000g		
共制	240 枚		

【制法】 ①取呋喃西林粉加乙醇煮沸溶解，加入羟苯乙酯搅拌溶解，再加适量甘油搅匀，缓缓加入明胶甘油基质中，保温待用；②另取维生素 E 及维生素 A 混合后加入聚山梨酯 80，搅拌均匀；③缓缓搅拌下加至上述保温基质中，充分搅拌，保温 55℃，灌模，每枚重 4g。

【用途】 本品用于治疗宫颈炎，7～10 天为一疗程。

学习重点

栓剂系指将药物和适宜的基质制成的具有一定形状供腔道给药的固体状外用制剂。栓剂在常温下为固体，塞入人体腔道后，在体温下迅速软化、融化或溶解于分泌液，逐渐释放药物而产生局部或全身作用。栓剂直肠给药后的吸收途径有 3 条，影响全身作用栓剂吸收的因素主要有基质的影响、药物分散度的影响、药物性质的影响和附加剂的影响。栓剂基质主要分油脂性基质和水溶性基质两大类。常用的附加剂有硬化剂、增稠剂、乳化剂、吸收促进剂、着色剂、抗氧剂和防腐剂等。栓剂的制备方法基本有两种，即冷压法与热熔法。置换价是指药物的重量与同体积基质重量的比值。栓剂的质量检查项目主要有重量差异、融变时限、药物溶出速度和吸收试验、稳定性和刺激性试验。

思 考 题

1. 栓剂的处方组成包括哪些成分？
2. 影响栓剂吸收的因素有哪些？
3. 将 0.2g 药物与基质混合均匀制得含药栓重量数 2.075g（空白基质为 2g），问此药的置换价是多少？若制备含药量为 0.5g·粒$^{-1}$的栓剂 100 粒需用基质多少克？
4. 栓剂的质量检查包括哪些内容？

（田 燕）

第11章 软膏剂、眼膏剂、凝胶剂和膜剂

学习要求

1. 掌握软膏剂的概念、常用基质及制备方法；眼膏剂的基质；凝胶剂的常用基质；膜剂常用的成膜材料及制备方法。

2. 熟悉软膏剂的特点、质量要求；眼膏剂、凝胶剂的概念、特点、质量要求及制备方法；涂膜剂的组成。

3. 了解涂膜剂的概念、特点及质量评价方法。

第1节 软　膏　剂

一、概述

1. 软膏剂的概念　软膏剂（ointments）系指药物和附加剂与适宜基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。软膏剂常以不含药或含药形式应用，不含药软膏剂常起润湿、保护或润滑作用；含药软膏剂主要用于局部疾病的治疗，如炎症性、过敏性及自身免疫性等疾病的局部治疗。

2. 软膏剂的组成　软膏剂一般由药物、基质和附加剂组成，基质在软膏剂中发挥其物理作用或作为药物软膏的载体；附加剂（如防腐剂、助溶剂、乳化剂、抗氧剂、增稠剂、保湿剂、皮肤渗透促进剂等）主要起增加药物和基质稳定性、保证或促进药效的作用，一般它们的含量相对较少，主要根据需要而定。

3. 软膏剂的分类　软膏剂按分散系统不同可分为溶液型、混悬型和乳剂型3类；按所用基质不同可分为油膏剂、乳膏剂和水膏剂；按性质和用途不同又可分为软膏剂、眼膏剂和糊剂等。

4. 软膏剂的质量要求　①有良好的外观，且均匀、细腻，涂于皮肤上无粗糙感觉；②具有适当黏稠性，易于涂布且不熔化，黏稠性应很少受外部环境变化的影响；③性质稳定，无酸败、异臭、变色、变硬及油水分离或分层现象，能保持活性成分的疗效；④有良好的安全性，不引起皮肤刺激反应、过敏反应及其他不良反应，并符合卫生学要求；⑤用于大面积烧伤及严重创伤的皮肤的软膏剂应无菌。

5. 软膏剂的使用　软膏剂通常是经皮肤外用，进行局部治疗，要求药物能作用于表皮或渗入到皮下组织，并维持一定时间。新型药物载体如脂质体（liposomes）、传递体（trasfersomes）、醇质体（ethosomes）等的应用以及新基质和新型高效皮肤渗透促进剂的出现，提高了传统软膏剂的疗效，并可以借助相应的手段，调控药物的体内行为，更好地达到治疗目的，进而推动了半固体

制剂向更高层次发展。

二、软膏剂的基质

（一）基质的概念

基质（bases）是软膏剂形成和发挥药效的重要组成部分，基质不仅是软膏的赋形剂，也是药物载体，在软膏剂中所占比例大，对软膏剂质量、药物释放、吸收均有重要影响。

（二）基质的要求

①性质稳定，与主药和附加剂不发生配伍变化，久贮稳定；②具有适宜的稠度、黏着性和涂展性，无刺激性；③具有吸水性，能吸收伤口分泌物；④无生理活性，不妨碍皮肤的正常功能与伤口的愈合；⑤易洗除，不污染衣物；⑥具有良好的释药性能。在实际应用中，几乎没有一种基质能同时满足上述所有要求，往往采用几种基质或添加附加剂等手段，以保证制剂的质量和临床的需要。具体应用时应根据不同基质的性质、软膏剂的特点、附加剂的使用目的及性质等因素综合进行选择。

（三）基质的分类

常用的基质根据溶解性能一般分为三大类，即油脂性基质、乳剂型基质及水溶性基质。

1. 油脂性基质

（1）特点：①油脂性基质涂在皮肤上能形成封闭性油膜，减少水分的蒸发，促进皮肤水合作用，对皮肤具有较强的软化、保护作用；②但其油腻性及疏水性大，释药性差，不易用水洗除，不适用于有渗出液的创面；③主要用于遇水不稳定的药物制备软膏剂；④一般不单独使用，为克服其疏水性常加入表面活性剂或制成乳剂型基质。

（2）种类：油脂性基质又称碳氢化合物基质，主要包括动植物油脂、烃类、硅酮类及类脂类等疏水性物质（图 11-1）。其中以烃类基质凡士林最为常用，其余多用于调节软膏的软硬度或稠度。

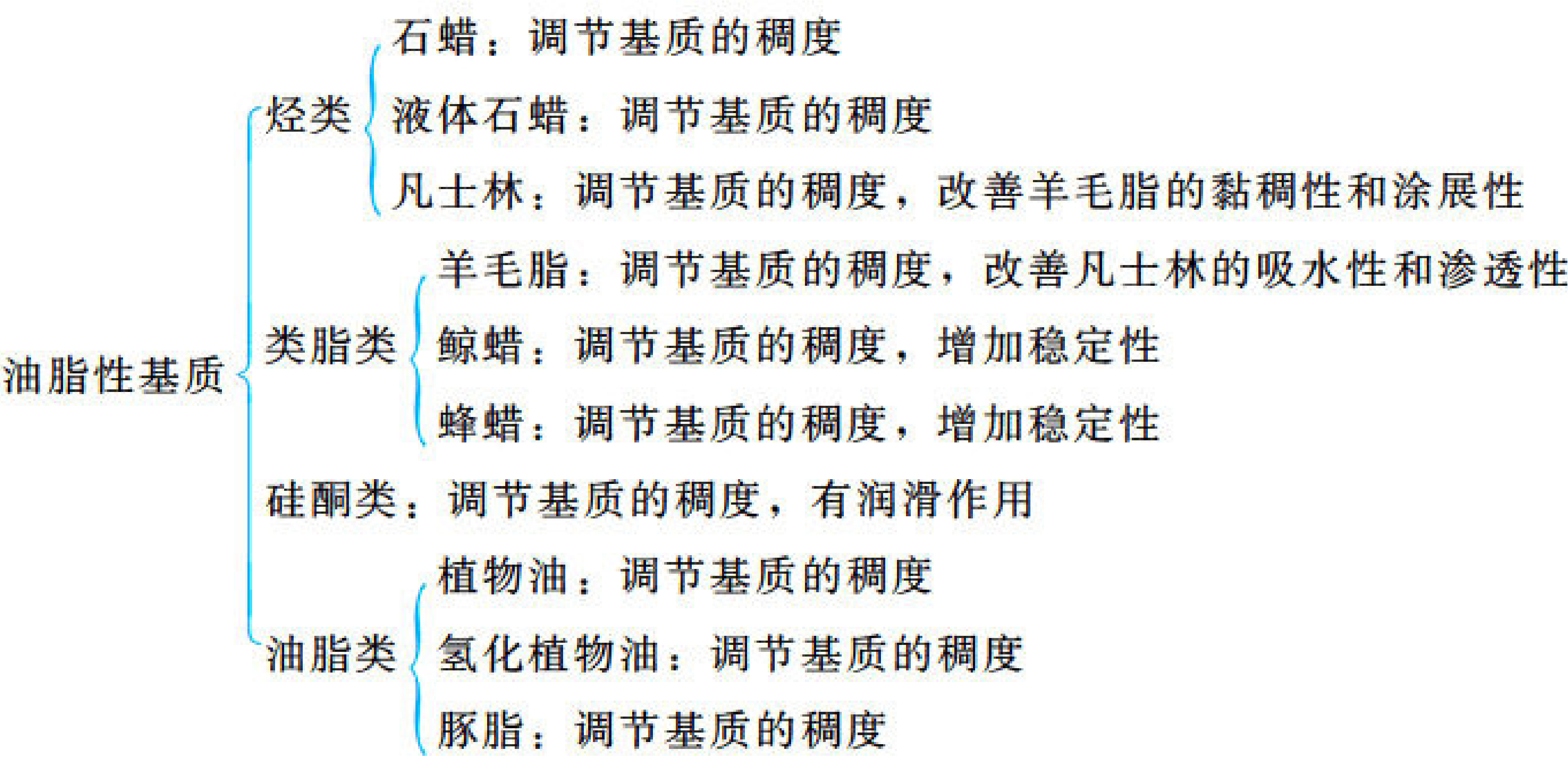


图 11-1　软膏剂油脂性基质组成图

1）烃类：系从石油蒸馏后得到的多种烃类的混合物，其中大部分属于饱和烃。

A. 凡士林（vaseline）：①又称软石蜡（soft paraffin），是由多种烃类组成的半固体混合物，有黄、白两种，后者由前者漂白而得，熔程为 38～60℃；②无臭、无刺激性，化学性质稳定，能与多种药物配伍，尤适用于遇水不稳定的药物（如抗生素类）；③是一种比较理想的闭塞性基质，可单独用作软膏基质，但其妨碍皮肤水性分泌物的排出和热的散发，故不适用于有多量渗出液的患处；④凡士林吸水性差，仅能吸收其重量约 5%的水分，其中加入适量羊毛脂、胆固醇或某些高级醇类可增加其吸水性能，如在凡士林中加入 15%羊毛脂可吸收水分达 50%。

B. 石蜡（paraffin）和液状石蜡（liquid paraffin）：①石蜡是固体饱和烃的混合物，呈白色固

体块状，熔程为 50～65℃，与其他基质融合后不析出；② 液状石蜡是液体烃的混合物，无色透明，能和多数脂肪油或挥发油混合，当药物为固体粉末时，可用其加液研磨，以利于药物与基质的混合；③ 这两种基质主要用于调节其他基质的稠度。

2）类脂类：该类基质为高级脂肪酸与高级脂肪醇形成的酯及其混合物，物理性质类似脂肪，但化学性质比脂肪稳定，具有一定的表面活性作用和吸水性能，多与油脂性基质合用，如羊毛脂、蜂蜡、鲸蜡等。

A. 羊毛脂（lanolin）：① 一般指无水羊毛脂，为淡黄色黏稠半固体，微有异臭，熔程为 36～42℃，其主要成分是胆固醇类棕榈酸酯及游离胆固醇类；② 吸水性强，不易酸败，为优良的软膏剂基质，用量为 5%；③ 因黏稠性大，涂于局部有不适感，故不宜单独用作基质，常与凡士林合用，并可增加凡士林的吸水性与渗透性，而凡士林可改善羊毛脂的黏稠性和涂展性；④ 含 30% 水分的羊毛脂为含水羊毛脂，其黏性低，便于取用。

B. 蜂蜡（bees wax）与鲸蜡（spermaceti）：① 蜂蜡主要含棕榈酸蜂蜡醇酯，并含少量游离蜂蜡醇及酸，熔程为 62～67℃；② 鲸蜡为棕榈酸鲸蜡醇酯及含少量游离醇类，熔程为 42～50℃；③ 蜂蜡与鲸蜡均不易酸败，有较强的润滑性，但吸水性较弱，常作为增稠剂使用；④ 二者均为弱的 W/O 型乳化剂，在 O/W 型乳剂基质中起增加稳定的作用。

3）硅酮：① 俗称硅油或二甲基硅油（dimethicone），系有机硅氧化物的聚合物，是一系列不同分子量的聚二甲基硅氧烷；② 化学性质稳定，疏水性强，在应用温度范围内黏度变化极小，黏度随分子量增大而增加；③ 对皮肤无毒性、无刺激性，润滑且易于涂布，不妨碍皮肤的正常功能，不污染衣物，为较理想的疏水性基质；④ 常与其他油脂性基质合用制成防护性软膏，用于防止水性物质如酸、碱液等对皮肤的刺激或腐蚀，也可制成乳剂型基质应用；⑤ 对药物的释放与穿透皮肤的性能较羊毛脂及凡士林要快，但成本较高；⑥ 对眼睛有刺激性，不宜做眼膏基质，软膏常用二甲基硅油 50 和二甲基硅油 100 两种规格。

4）油脂类：系来源于动植物的高级脂肪酸甘油酯及其混合物，结构中存在不饱和键，其稳定性不如烃类，贮存时易受温度、光线、空气等的影响而引起分解、氧化和酸败，可加抗氧剂和防腐剂等增加其稳定性。

A. 植物油（vegetable oil）：① 常用的植物油有如花生油、大豆油、橄榄油、麻油、棉籽油等，由于存在不饱和键，常温下为液体；② 常与类脂类混合使用，以获得适当稠度的油脂类基质；③ 也可作为乳剂型基质的油相。

B. 氢化植物油（hydrogenated vegetable oil）：① 系植物油在催化作用下加氢而成的饱和或部分饱和的脂肪酸甘油酯，较植物油稳定，不易酸败；② 完全氢化的植物油是蜡状固体，熔程为 34～41℃。

C. 豚脂（lard）：① 为含油猪肉经熔炼、精炼而制得；② 为白色或淡黄色蜡状固体，不溶水，溶于氯仿和二硫化碳；③ 为食用油脂，无毒、对皮肤和黏膜无刺激性；④ 因稳定性差的缘故，豚脂等动物油脂已很少使用。

2. 水溶性基质

（1）特点：① 水溶性基质释放药物较快，易于涂布、无油腻感和刺激性，易洗除；② 能与水溶液混合及吸收组织渗出液，多用于润湿、糜烂创面及腔道黏膜，有利于分泌物的排除；③ 但其润滑性较差，有时与某些药物配伍时能导致软膏颜色发生变化；④ 基质中的水分易蒸发，常需加入防腐剂和保湿剂。

（2）种类：水溶性基质由天然或合成水溶性高分子物质组成，常用的有聚乙二醇、甘油明胶、

甘油淀粉、纤维素类衍生物等，其中除聚乙二醇可形成水溶性基质外，其他的高分子物质溶解后多呈凝胶，也属于凝胶基质。

1）聚乙二醇（PEG）：①为环氧乙烷和水的高分子聚合物。PEG 后的数字表示高分子的平均分子量，其常用的平均分子量为 300～6000；②PEG 随分子量的增大，黏度也越大，其物态可由液态转变为半固态直至固态，PEG700 以下均是液体，PEG700～PEG1000 是半固体，PEG1000 以上为固体，常将高分子量与低分子量的 PEG 配合使用以制得适宜稠度的软膏基质；③易溶于水，能与渗出液混合并易洗除，化学性质稳定；④但对皮肤的润滑、保护作用较差，由于其强烈的亲水性，长期使用可引起皮肤干燥；⑤应注意本品与苯甲酸、鞣酸、苯酚等混合可使基质过度软化，并能降低酚类防腐剂活性。

例 11-1：含聚乙二醇的水溶性基质

【处方】 聚乙二醇 4000　　40.0g

聚乙二醇 400　　60.0g

【制法】 将两种聚乙二醇混合后，在水浴上加热至 65℃，搅拌至冷凝，即得。

【注解】 ①聚乙二醇 4000 为蜡状固体，聚乙二醇 400 为黏稠液体，两种成分混合并按需要调整比例，可获得稠度适宜的半固体水溶性基质；②若需要水溶性液体加入到基质中时，常用硬脂醇取代等量的聚乙二醇 4000 以调节稠度。

2）甘油明胶：①是由甘油、明胶与水加热制成。一般甘油为 10%～30%，明胶用量为 1%～3%；②取明胶置已称重的蒸发皿中，加适量水浸渍半小时后，沥去水分，加入甘油，放水浴上加热至明胶溶解，滤过于容器中，放冷至成凝胶即可；③温热后易于涂布，在涂布部位形成一层保护膜，因膜本身有弹性，故在使用时较舒适；④但在干燥环境中能失水，湿度大的条件下可吸收水分，并且本品也易滋长真菌等微生物，故需加入抑菌剂，如尼泊金类。

3）甘油淀粉（glycerin starch）：①是由淀粉 10%、甘油 70%、苯甲酸钠 2%及水加热制成；②一般取淀粉加冷水适量搅匀，使淀粉湿润；加入甘油混匀后加入足量水分，水浴加热，不断搅拌至沸，到近冷凝时加入苯甲酸钠混匀，冷却即得；③因甘油含量已超过 30%，本身具有防腐作用，故本品也可不加入其他抑菌剂（如苯甲酸钠）。

3. 乳剂型基质

（1）特点：①乳剂型基质形成基质的原理及类型与乳剂相似，由油相、水相和乳化剂 3 部分组成，分为 O/W 型和 W/O 型；②油相和水相在乳化剂的作用下混合乳化，形成膏状半固体基质；③但遇水不稳定的药物不宜使用乳剂型软膏基质；④乳化剂多为表面活性剂，使基质易于与皮肤渗出物混溶，促进药物与表皮的作用，使药物的释放、穿透均较油脂性基质强，对皮肤正常功能影响较小，易洗除；⑤O/W 型基质用于分泌物较多的皮肤病（如湿疹）时，需注意“反向吸收”问题，即其所吸收的创面分泌物可重新进入皮肤而使炎症恶化。

（2）组成

1）油相：①乳剂型基质中油相主要是固体或半固体，如常用的油脂性基质、硬脂酸（stearic acid）、硬脂醇（stearyl alcohol，stearol）、鲸蜡醇（cetyl alcohol，cetol）等；②其中羊毛脂、蜂蜡、鲸蜡等有调节稠度、增加稳定性的作用；③用硬脂酸制成的 O/W 型乳剂基质用于皮肤不显油腻，在水分蒸发后可形成一层硬脂酸薄膜而有保护作用；④鲸蜡醇亦称十六醇，熔程 45～50℃，硬脂醇亦称十八醇，熔程 56～60℃，两者均不溶于水，但有一定的吸水能力，吸水后可形成 W/O 型乳剂型基质，常发挥辅助乳化剂作用，并可增加 O/W 型乳剂基质的稳定性和稠度；⑤在新生皂为乳化剂的乳剂型基质中，部分硬脂酸被十六醇或十八醇代替所形成的基质细腻光

亮，加适量于油脂性基质中可增加其吸水性。

2）水相：①乳剂型基质中水相多为纯化水；②因 O/W 型基质的外相含多量水，在贮存过程中容易霉变，常须加入防腐剂（如尼泊金类、三氯叔丁醇、山梨酸等）；③又因基质中水分易蒸发失散而变硬，常加入甘油、丙二醇、山梨醇等作为保湿剂，用量一般为 5%～20%。

3）乳化剂：乳剂型基质常用的乳化剂多为表面活性剂，既能使基质易于与皮肤渗出物混溶，又能促进药物与表皮的作用。

（3）乳化剂：乳化剂按照作用不同可分为以下几类（图 11-2）：

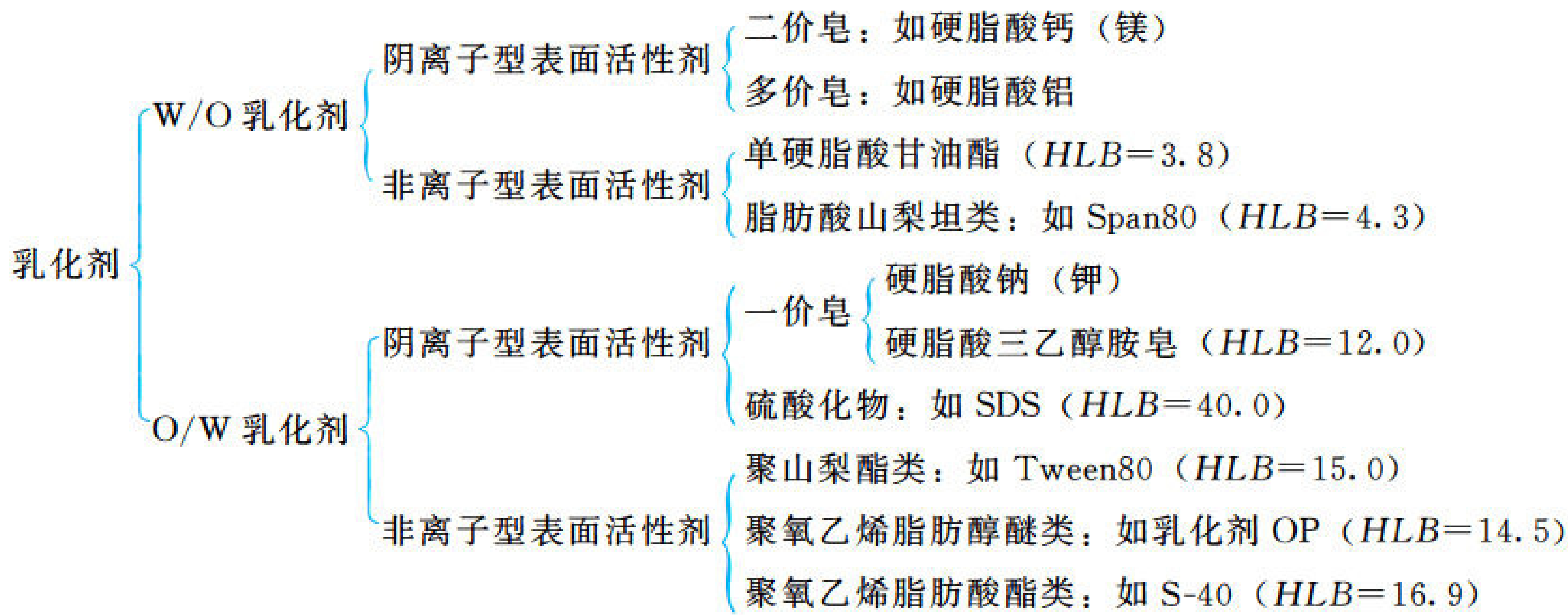


图 11-2　软膏剂乳剂型基质中常用乳化剂的组成图

1）肥皂类

A. 一价皂：①系用一价金属离子钾、钠、铵的氢氧化物、硼酸盐或三乙醇胺、三异丙醇胺等有机碱与硬脂酸或油酸等脂肪酸作用生成的新生皂，其 *HLB* 值在 15～18 之间，对水相的作用强于对油相的作用，多形成 O/W 型乳剂基质，但当油相过多时能转相为 W/O 型乳剂基质。②一价皂乳化能力随脂肪酸中碳原子数在 12～18 范围内而递增，故硬脂酸（碳原子数为 18）是最常用的脂肪酸，其用量常为基质总量的 10%～25%，其中一部分与碱反应生成新生皂，未皂化的硬脂酸则在油相中被乳化分散，并可增加基质的稠度。③由于单用硬脂酸做油相制成的乳剂型基质黏性差、润滑作用小，故常加入适量的凡士林、液状石蜡等油脂性基质加以调节。④皂化反应需要的碱性物质能影响乳剂型基质的质量。以新生钠皂类为乳化剂制成的乳剂型基质较硬；钾皂为乳化剂制成的基质较软；以三乙醇胺参与反应生成的有机铵皂为乳化剂制成的基质则细腻、有光泽。⑤此类基质应避免应用于酸、碱类药物软膏的制备，特别忌与含钙、镁、锌等离子类药物配伍，以免形成不溶性皂类而破坏其乳化作用。

例 11-2：以硬脂酸与三乙醇胺生成的有机胺皂为乳化剂的乳剂型基质

【处方】	硬脂酸	12.0g	单硬脂酸甘油酯	3.5g
	白凡士林	1.0g	羊毛脂	5.0g
	液状石蜡	6.0g	三乙醇胺	0.4g
	羟苯乙酯	0.15g	甘油	5.0g
	纯化水	加至 100.0g		

【制法】①将油相成分硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、白凡士林、羊毛脂、液状石蜡混合后水浴加热熔化，并保温至 75℃；②将水相成分三乙醇胺、羟苯乙酯、甘油、纯化水混匀后水浴加热，并保温至 75℃或略高；③将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】①处方中三乙醇胺与部分硬脂酸生成硬脂酸三乙醇胺皂为 O/W 型乳化剂，未皂化

的硬脂酸作为油相被乳化分散，并可增加基质的稠度；② 单硬脂酸甘油酯除可增加油相的吸水能力外，还作为辅助乳化剂提高 O/W 型乳剂型基质的稳定性；③ 白凡士林改善羊毛脂的黏稠性和涂展性；④ 羊毛脂改善凡士林的吸水性和渗透性；⑤ 液状石蜡用来调节基质的稠度；⑥ 羟苯乙酯为防腐剂；⑦ 甘油为保湿剂。

B. 多价皂：①系用钙、镁、锌、铝等二、三价的金属氢氧化物与脂肪酸作用生成的皂类，其 *HLB* 值小于 6，亲油性强于亲水性，形成 W/O 型乳剂型基质；②新生多价皂较易生成，且 W/O 型基质中油相的比例大，与用一价皂为乳化剂制成的 O/W 型乳剂型基质相比，其稳定性更高。

例 11-3：以多价皂为乳化剂的乳剂型基质

【处方】				
	硬脂酸	1.3g	单硬脂酸甘油酯	1.7g
	蜂蜡	0.5g	石蜡	7.5g
	液状石蜡	41ml	白凡士林	6.7g
	双硬脂酸铝	1.0g	氢氧化钙	0.1g
	羟苯乙酯	0.1g	纯化水	加至 100.0g

【制法】 ① 将油相成分硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、石蜡、液状石蜡、白凡士林、双硬脂酸铝混合后水浴加热熔化，并保温至 75℃；② 将水相成分氢氧化钙、羟苯乙酯溶于纯化水中水浴加热，并保温至 75℃或略高；③ 将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】 ① 处方中的双硬脂酸铝（铝皂）、单硬脂酸甘油酯以及氢氧化钙与部分硬脂酸反应形成的钙皂均为 W/O 型乳化剂；② 蜂蜡用来调节基质的稠度及增加稳定性；③ 石蜡、液状石蜡、白凡士林用来调节基质的稠度；④ 羟苯乙酯为防腐剂。

2）脂肪醇硫酸（酯）钠类：① 常用十二烷基硫酸钠（亦称月桂醇硫酸钠），为阴离子型表面活性剂，用于配制 O/W 型乳剂型基质，常用量为 0.5%～2%；② 本品常与 W/O 型乳化剂合用以调整 *HLB* 值，使其达到油相所需范围，常用的有十六醇、十八醇、单硬脂酸甘油酯和脂肪酸山梨坦等；③ 对皮肤的刺激性较小，但不宜与阳离子表面活性剂配伍，以免形成沉淀而失效。

例 11-4：以十二烷基硫酸钠为主要乳化剂的乳剂型基质

【处方】				
	硬脂醇	22.0g	单硬脂酸甘油酯	10.5g
	十二烷基硫酸钠	1.5g	白凡士林	25.0g
	羟苯甲酯	0.025g	羟苯丙酯	0.015g
	丙二醇	12.0g	纯化水	加至 100.0g

【制法】 ① 取油相成分单硬脂酸甘油酯、羟苯丙酯、硬脂醇及白凡士林混合后水浴加热熔化，并保温至 75℃；② 将十二烷基硫酸钠、羟苯甲酯、纯化水混合后水浴加热，并保温至 75℃或略高；③ 将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】 ① 十二烷基硫酸钠为主要乳化剂，单硬脂酸甘油酯为辅助乳化剂，处方中采用十二烷基硫酸钠及单硬脂酸甘油酯（1∶7）为混合乳化剂，其 *HLB* 值为 11，为 O/W 型乳化剂；② 硬脂醇为稳定剂，并作为油相，能调节基质的稠度及增加稳定性；③ 白凡士林用来调节基质的稠度，能促进皮肤角质层的水合而产生润滑作用；④ 丙二醇为保湿剂；⑤ 羟苯甲、丙酯为防腐剂。

3）高级脂肪酸及多元醇酯类

A. 单硬脂酸甘油酯（GMS）：① 为白色固体，熔点不低于 55℃，不溶于水，可溶于热乙醇、液状石蜡及脂肪油中；② *HLB* 值为 3.8，是 W/O 型乳化剂；③ 与一价皂或十二烷基硫酸钠等合用，可得 O/W 型乳剂型基质，常用作 O/W 型乳剂型基质的稳定剂或增稠剂。

B. 脂肪酸山梨坦与聚山梨酯类：① 两者均属于非离子型表面活性剂类乳化剂，脂肪酸山梨坦类的 *HLB* 值在 1.8～8.6 之间，为 W/O 型乳化剂；② 二者可单独使用，也常与其他乳化剂合用以调节适宜的 *HLB* 值，增加乳剂型基质的稳定性；③ 它们对黏膜、皮肤刺激性小，可作酸性药物基质，但与碱类和重金属盐、酚类及鞣质等均有配伍反应；④ 聚山梨酯类由于聚氧乙烯基的存在易与羟苯酯类、苯扎溴铵、苯甲酸等防腐剂络合而失活，可酌情加量，或使用山梨酸作防腐剂；⑤ 聚山梨酯类长期用于皮肤，可导致脂肪细胞变厚、皮下组织增生，应加以注意。

例 11-5：以油酸山梨坦为主要乳化剂的乳剂型基质

【处方】				
	单硬脂酸甘油酯	12.0g	白凡士林	5.0g
	蜂蜡	5.0g	石蜡	5.0g
	液状石蜡	25.0g	油酸山梨坦	2.0g
	聚山梨酯 80	1.0g	羟苯乙酯	0.1g
	纯化水	加至 100.0g		

【制法】① 将油相成分单硬脂酸甘油酯、白凡士林、蜂蜡、石蜡、液状石蜡和油酸山梨坦混合后水浴加热熔化，并保温至 75℃；② 将水相成分聚山梨酯 80、羟苯乙酯、纯化水混合后水浴加热，并保温至 75℃或略高；③ 将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】① 处方中的油酸山梨坦为主要乳化剂，形成 W/O 型乳剂型基质；② 聚山梨酯 80 为 O/W 型乳化剂，用以调节适宜的 *HLB* 值，起稳定作用；③ 单硬脂酸甘油酯起辅助乳化（W/O 型）和增稠作用，可使制得的乳膏光亮细腻；④ 蜂蜡用来调节基质的稠度及增加稳定性；⑤ 石蜡、液状石蜡、白凡士林用来调节基质的稠度；⑥ 羟苯乙酯为防腐剂。

例 11-6：以聚山梨酯 80 为主要乳化剂的乳剂型基质

【处方】				
	硬脂酸	6.0g	硬脂醇	6.0g
	聚山梨酯 80	4.4g	油酸山梨坦	1.6g
	液状石蜡	9.0g	白凡士林	6.0g
	甘油	10.0g	山梨酸	0.2g
	纯化水	加至 100.0g		

【制法】① 将油相成分硬脂酸、硬脂醇、油酸山梨坦、液状石蜡及白凡士林水浴加热熔化，并保温至 75℃；② 将水相成分聚山梨酯 80、甘油、山梨酸及纯化水水浴加热至 75℃或略高；③ 将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】① 处方中的聚山梨酯 80 为主要乳化剂，形成 O/W 型乳剂基质；② 油酸山梨坦为 W/O 型乳化剂，用以调节适宜的 *HLB* 值，起稳定作用；③ 硬脂醇用来调节基质的稠度及增加稳定性，且可使乳膏基质细腻光亮；④ 山梨酸为防腐剂；⑤ 甘油为保湿剂；⑥ 液状石蜡、白凡士林用来调节基质的稠度。

4）聚氧乙烯醚衍生物类

A. 平平加 O（peregal O）：① 系聚氧乙烯脂肪醇醚类，性质稳定，属于非离子型表面活性剂类乳化剂，*HLB* 值为 15.9，是 O/W 型乳化剂；② 其溶解度在冷水中大于热水，1%水溶液 pH 值 6～7，用量为油相量的 2%～10%；③ 单独使用不能制成乳剂型基质，与辅助乳化剂合用才能形成稳定的乳剂型基质；④ 能与羟基、羧基化合物形成络合物导致基质破坏，不宜与酚类、水杨酸、苯甲酸等配伍。

B. 乳化剂 OP：① 系聚氧乙烯烷基酚醚类，也是非离子型表面活性剂类乳化剂，*HLB* 值为

14.5，是 O/W 型乳化剂；② 用量为油相量的 5%～10%，对皮肤无刺激，性质稳定；③ 但当水溶液含大量高价金属离子如锌、铁、铜、铝时其表面活性作用会降低，亦不宜与酚羟基类化合物（苯酚、间苯二酚、麝香草酚、水杨酸）配伍。

例 11-7： 以乳化剂 OP 为主要乳化剂的乳剂型基质

【处方】				
	硬脂酸	10.4g	蓖麻油	10.0g
	液状石蜡	10.4g	三乙醇胺	0.8ml
	乳化剂 OP	0.3ml	羟苯乙酯	0.1g
	甘油	16.0ml	纯化水	50.0ml

【制法】 ① 将油相成分硬脂酸、蓖麻油、液状石蜡混合后水浴加热熔化，并保温至 75℃；② 将水相成分三乙醇胺、乳化剂 OP、羟苯乙酯、甘油、纯化水混匀后水浴加热，并保温至 75℃或略高；③ 将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】 ① 处方中的部分硬脂酸与三乙醇胺反应生成有机铵皂，与乳化剂 OP 均为 O/W 型乳化剂；② 甘油为保湿剂；③ 蓖麻油、液状石蜡调节基质的稠度；④ 羟苯乙酯为防腐剂。

三、软膏剂的制备

软膏剂的制备方法需根据其类型、药物性质、制备量和设备条件等进行选择。一般采用的方法有研合法、熔合法及乳化法 3 种。一般溶液型或混悬型软膏剂多用研合法或熔合法制备，乳剂型软膏则用乳化法制备。

（一）制备方法

1. 研合法

（1）操作：在室温下，将药物与少量基质或适宜液体通过搅拌或研磨成细腻糊状，再递加其余基质直至混合均匀。

（2）适用性：本法适用于由半固体和液体组分组成的软膏基质。小量制备可用软膏刀在软膏板（大的玻璃或瓷板）上调制，也可在乳钵中研制。在大量生产时可用滚筒研磨机、电动研钵进行。

2. 熔合法

（1）操作：① 将软膏中部分或全部组分熔化混合，在不断搅拌下冷却直至凝结；② 当处方中含有熔点不同的基质时，通常先将高熔点基质加热熔化，再按熔点高低顺序逐步加入其他成分，熔合成均匀基质；③ 然后加入药物，搅拌混合均匀、冷却即可。

（2）适用性：常用于油脂性基质软膏剂的大量制备，特别适用于所含基质及药物各组分的熔点不同，在常温下不能均匀混合的软膏。

油脂性基质软膏的制备可采用研合法和熔合法，水溶性基质软膏的制备主要采用熔合法。

3. 乳化法

（1）操作：① 将处方中的油脂性或油溶性物质加热至 75℃左右使熔化，作为油相；② 另将水溶性成分溶于水，作为水相，加热至较油相温度略高（防止两相混合时油相中的组分过早析出或凝结）；③ 将油、水两相用适宜方法混合，边加边搅，直至乳化完全并冷凝成膏状物即得；④ 在油、水两相中均不溶解的组分，最后加入并混匀（制备工艺流程如图 11-3所示）。

大量生产时，在乳膏温度降至 30℃后，再通过胶体磨或乳匀机可使产品更细腻、均匀。

（2）适用性：乳化法专供于制备乳膏剂。

（3）油、水两相的混合方法

1）分散相加到连续相中：适用于分散相体积较小的乳剂系统。

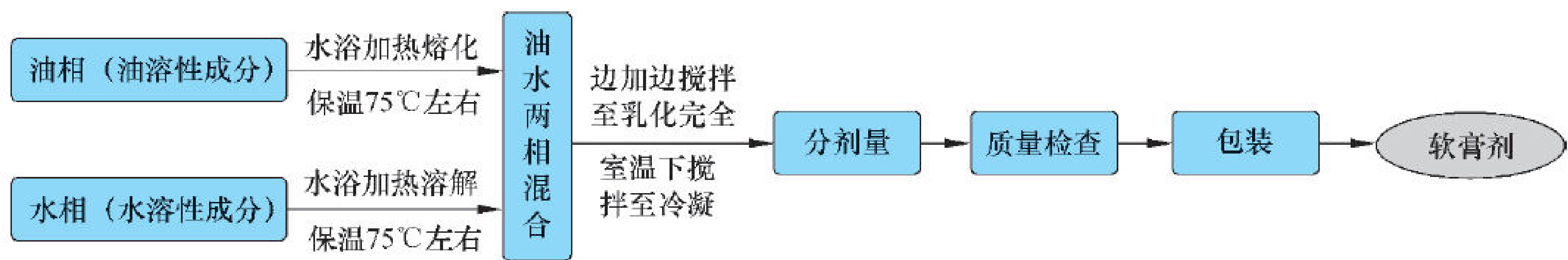


图 11-3 乳化法制备软膏剂的工艺流程

2）连续相加到分散相中：①适用于大多数乳剂系统；②该方式在混合过程中可导致乳剂转相，即在混合初期，分散相的体积大于连续相的体积，搅拌形成的是分散相包有连续相的乳剂，随着连续相的不断加入，乳剂黏度继续增加，当连续相的体积增加到最大限度，乳剂黏度开始降低，发生乳剂转相而成预期的连续相包有分散相的乳剂；③此法制得的乳剂，其分散相更加细小、均匀。

3）两相同时加入：不分先后，适用于连续或大批量生产。

（二）药物加入的方法

1. 不溶于基质或基质中任何组分药物的加入 ①在加入基质前，必须将药物处理为适度的细粉（眼膏用药粉须通过 9 号筛）；②研合法制备软膏时，通常将药物粉末与适宜液体成分（如液状石蜡、植物油、甘油等）研匀至糊状，再与其余软膏基质等倍递加混匀。

2. 可溶性药物的加入 ①应先用适宜的溶剂溶解，然后再与相应的基质混匀；②若药物能溶于基质者，可用熔化的基质将药物溶解。

3. 对热敏感的药物或挥发性药物的加入 基质温度不宜过高，以减少药物的破坏和损失。

4. 半固体黏稠性药物的加入 ①可直接与基质混合；②但含有极性成分的半固体黏稠性药物（如鱼石脂）不易与油脂性基质（如凡士林）混匀，可先加适量羊毛脂或蓖麻油混合再与油脂性基质混匀；③煤焦油可加入少量聚山梨酯促使其与基质混合。

5. 共熔组分的加入 处方中有共熔组分（如樟脑、冰片）时，可先将其共熔，再与冷至适宜温度的基质混匀。

6. 液体中药浸出物的加入 如中药浸出物为煎剂、流浸膏等时，可先将其浓缩至稠膏状再与基质混合，固体浸膏可加少量水或稀醇等研成糊状，再加入到基质中。

四、软膏剂的质量检查

（一）一般质量检查

依据《中国药典》（2010 年版）二部有关的规定，软膏剂应进行粒度、装量、无菌、微生物限度等检查。

1. 粒度 除另有规定外，混悬型软膏剂取适量的供试品，涂成薄层，薄层面积相当于盖玻片面积，共涂 3 片，按照粒度和粒度分布法（附录ⅨE 第一法）检查，均不得检出大于 180μm 的粒子。

2. 装量 按照最低装量检查法（附录ⅩF）检查，应符合规定。

3. 无菌 用于烧伤或严重创伤的软膏剂，按照无菌检查法（附录ⅪH）检查，应符合规定。

4. 微生物限度 除另有规定外，按照微生物限度检查法（附录ⅪJ）检查，应符合规定。

（二）其他质量检查

软膏剂的质量检查还包括主药含量测定、软膏或基质的物理性质、稳定性、刺激性以及软膏中药物的释放、穿透、吸收等。

1. 主药含量测定 一般采用适宜的溶剂将药物溶解提取，再按照药典或药品标准规定的方法测定主药含量，测定方法的确定必须考虑排除基质对测定结果的影响。

2. 物理性质的测定

（1）熔程：①软膏剂的熔程以接近凡士林的熔程为宜；②通常采用《中国药典》（2010年版）二部中规定的方法或显微熔点仪测定。

（2）黏度与稠度：①属牛顿流体的液状石蜡、硅酮，测定其黏度可控制质量；②软膏剂多属非牛顿流体，除黏度外，常需测定塑变值、塑性黏度、触变指数等流变性指标，这些因素总和称为稠度，可用插度计测定。

（3）酸碱度：①常用的软膏基质如凡士林、羊毛脂、液状石蜡等需用酸碱处理进行精制，以避免产生刺激；②按照《中国药典》（2010年版）二部规定检查酸碱度；③酸碱度的测定：取样品加适宜溶剂（如水或乙醇）振摇，所得溶液用pH计测定，一般软膏的酸碱度以中性为宜。

3. 刺激性　①软膏剂涂于皮肤或黏膜时，不得引起疼痛、红肿或产生斑疹等不良反应；②软膏中的药物、基质及附加剂均可能会引起皮肤或黏膜刺激性，有时原料生产中的微量杂质也会造成刺激或致敏作用；③刺激性的测定：一般将试品涂在剃毛的家兔皮肤上、眼黏膜上，或贴敷在人体手臂或大腿内侧等柔软的皮肤上，24h后观察有无发红、起泡、充血或其他过敏现象。

4. 稳定性　①根据《中国药典》（2010年版）二部有关稳定性试验的指导原则，软膏剂稳定性检查项目包括性状、均匀性、含量、粒度、有关物质等；②稳定性的测定通常采用加速试验法，即将软膏装入密闭容器中，分别置恒温箱39℃±1℃，室温25℃±3℃及冰箱5℃±2℃贮存1～3个月，检查上述项目变化情况。

5. 药物释放度及吸收的测定方法　①软膏剂中药物的释放、透皮吸收主要依赖于药物本身的性质，但基质在一定程度上影响药物的这些特性；②软膏制备工艺条件的不同，可使各种基质对药物的释放所产生的影响不同，但在多数情况下，水溶性基质和乳剂型基质中药物释放较快，烃类基质中药物的释放最差；③目前常用的测定药物释放度及吸收的方法有体外法、体内法等。

（1）体外试验法

1）离体皮肤法：①将人或动物的皮肤固定于扩散池（常用Franz扩散池）中，测定不同时间由供给池穿透皮肤到接受池溶液中的药物量；②计算药物对皮肤的渗透率。

2）凝胶扩散法：①扩散介质采用含有显色指示剂的琼脂凝胶，填入长约10cm的试管内，于上端10mm空隙处装入软膏，使之与凝胶表面密切接触，设定平行管，间隔一定时间测定呈色区高度（及扩散距离）；②以呈色区高度的平方为纵坐标，时间为横坐标作图，拟合得一条直线，求得扩散系数（即直线的斜率）；③扩散系数愈大释药速度愈快，以此比较各软膏基质的释药能力。

3）半透膜扩散法：①取软膏装于内径及管长均为2cm的玻璃管中，管的两端用玻璃纸封贴上并扎紧（软膏紧贴玻璃纸且无气泡），放入盛有一定量水的烧杯中；②在37℃保温的条件下，于一定的间隔时间取样，测定药物含量，绘制出药物释放曲线。

4）微生物法：①将对药物敏感的细菌接种于琼脂平板培养基上，在平板上打若干个大小相同的孔，填入软膏，培养一定时间后测定抑菌圈大小；②该法适用于抑菌药物软膏。

（2）体内试验法：①将软膏涂于人体或动物的皮肤上，经一定时间后测定各项指标；②测定方法有体液与组织器官中药物含量分析法、生理反应法、放射性示踪原子法等。

五、处方举例

1. 油脂性基质软膏剂

例11-8：水杨酸软膏

【处方】水杨酸　3.0g　羊毛脂　12.0g

凡士林　　85.0g

【制法】 ① 将适量的羊毛脂和凡士林加热熔化，冷凝至 40℃；② 加入水杨酸细粉，研磨，再分次加入剩余的羊毛脂及凡士林，边加边研至均匀，即得。

【注解】 ① 水杨酸为主药，凡士林为油脂性软膏基质，羊毛脂可改善凡士林的吸水性和穿透性；② 处方中的药物水杨酸有刺激性，最好在密闭条件下过筛、研磨；③ 用本法配制时，基质温度不宜超过 50℃；④ 本品应避免与铜、铁等金属器皿接触，以防变色、变质。

【用途】 用于软化角质，治疗体癣、股癣及手足癣。

2. 乳剂型基质软膏剂

例 11-9： 盐酸达克罗宁乳膏

【处方】

盐酸达克罗宁	1.0g	硬脂酸	15.0g
单硬脂酸甘油酯	6.0g	白凡士林	15.0g
聚山梨酯 80	3.0g	甘油	7.5g
羟苯乙酯	0.1g	纯化水	加至 100.0g

【制法】 ① 将油相成分硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、凡士林混合后水浴加热熔化，并保温至 75℃；② 将水相成分聚山梨酯 80、甘油、纯化水混匀后水浴加热至 75℃或略高，再加入羟苯乙酯及盐酸达克罗宁使溶解；③ 将水相缓缓滴加到油相中，边加边沿同一方向搅拌至乳化完全，室温下继续搅拌至冷凝，即得。

【注解】 ① 本品为 O/W 型乳膏，盐酸达克罗宁为主药；② 聚山梨酯 80 为 O/W 型乳化剂；③ 单硬脂酸甘油酯起辅助乳化（W/O 型）和增稠作用；④ 硬脂酸、白凡士林为油相，起调节稠度的作用；⑤ 甘油为保湿剂；⑥ 羟苯乙酯为防腐剂。

【用途】 用于瘙痒性皮肤病、痔疮、虫叮或虫咬引起的皮炎及神经性皮炎。

3. 水溶性基质软膏剂

例 11-10： 复方十一烯酸锌软膏

【处方】

十一烯酸锌	20.0g	十一烯酸	5.0g
聚乙二醇基质	加至 100.0g		

【制法】 取十一烯酸锌，加十一烯酸，混合均匀，加至聚乙二醇基质（配比见前处方举例 11-1）中，不断搅拌至均匀，即得。

【用途】 用于治疗皮肤真菌感染。

第 2 节　眼膏剂和糊剂

一、眼膏剂

（一）概述

1. 眼膏剂的概念　眼膏剂（eye ointments）系指药物与适宜基质均匀混合，制成的无菌溶液型或混悬型膏状的眼用半固体制剂，其他眼用半固体制剂还包括眼用乳膏剂、眼用凝胶剂。眼用乳膏剂系指药物与适宜基质均匀混合，制成无菌乳膏状的眼用半固体制剂；眼用凝胶剂系指药物与适宜辅料制成无菌凝胶状的眼用半固体制剂。

2. 眼膏剂的特点　① 眼膏剂较一般滴眼剂在眼中保留时间长，疗效持久，并能减轻眼睑对眼球的摩擦，有助于角膜损伤的愈合；② 但有油腻感，使用时亦能造成视力模糊。

3. 眼膏剂的质量要求　眼膏剂在生产与贮藏期间应符合下列有关规定：①制备眼膏剂应在避菌的环境中进行，注意防止微生物的污染；所用的器具、容器等须用适宜的方法清洁、灭菌；基质应过滤并灭菌。②眼膏剂中所用的药物，可先配成溶液或研细过筛（通过9号筛）使颗粒细度符合要求，再与基质研合均匀；选用的基质应便于药物分散和吸收，必要时可酌加抑菌剂等附加剂。③眼膏剂应均匀、细腻，易涂布于眼部，对眼部无刺激性。④眼膏剂所用的包装容器应紧密，易于防止污染，方便使用，并不应与药物或基质发生理化作用。⑤眼膏剂应置遮光、灭菌容器中密封贮存。⑥用于眼部手术或创伤的眼膏剂应灭菌或按无菌操作配制，且不得加抑菌剂或抗氧剂。

4. 眼膏剂的组成　①常用的眼膏剂基质一般由凡士林8份，液状石蜡、羊毛脂各1份混合而成；②可根据气温适当调整液状石蜡的用量；③基质中的羊毛脂有表面活性作用，且其吸水性和黏附性较强，使眼膏与泪液容易混合并易附着于眼黏膜上，有利于药物的渗透；④眼膏剂基质应加热熔化后用绢布等适宜滤材保温过滤，并在150℃干热灭菌1～2h，也可将各组分分别灭菌后再混合。

（二）眼膏剂的制备

1. 眼膏剂的制备　①与一般软膏剂的制备基本相同，但必须在净化条件下进行，通常在净化操作台或净化操作室中配制，以防止微生物的污染；②制备眼膏用的药物、基质、用具及包装材料等均应根据其性质等采用安全可靠的灭菌方法灭菌后使用。

2. 药物的加入方法　①配制眼膏时，若主药易溶于水且性质稳定，可先用少量注射用水溶解，加入适量基质研合，吸尽水液，再逐步递加其余基质混匀；②对不溶于基质或基质组分的药物，应将其粉碎成可通过9号筛的极细粉，加少量灭菌的液状石蜡或基质研成糊状，再递加其余基质直至混合均匀。

（三）眼膏剂的质量检查

《中国药典》（2010版）二部（附录ⅠG）规定，眼膏剂应进行粒度、金属性异物、重量差异、装量、微生物限度的检查。用于眼部手术或创伤的眼膏剂还应进行无菌检查。

（四）处方举例

例 11-11：红霉素眼膏

【处方】红霉素　0.5g　液状石蜡　适量
眼膏基质　加至100.0g

【制法】①取红霉素置灭菌乳钵中研细，加少量灭菌液状石蜡，研成细腻的糊状；②加少量灭菌眼膏基质研匀，再分次递加剩余眼膏基质至全量，研匀即得。

【用途】用于沙眼、结膜炎、角膜炎、眼睑缘炎及眼外部感染。

例 11-12：盐酸乙基吗啡眼膏

【处方】盐酸乙基吗啡眼膏　0.1g　灭菌注射用水　10.0ml
眼膏基质　加至100.0g

【制法】①取盐酸乙基吗啡置于灭菌乳钵中，加灭菌注射用水溶解；②加入适量眼膏基质，充分研合，使水分吸收，再逐渐加入其余基质，研匀即得。

【用途】用于治疗结膜炎、虹膜炎和角溃疡。

例 11-13：复方碘苷眼膏（复方疱疹净眼膏）

【处方】碘苷　5.0g　硫酸新霉素　5.0g（新霉素500万U）
无菌注射用水　20ml　眼膏基质加至　100.0g

【制法】①取碘苷与新霉素，置灭菌乳钵中，加灭菌注射用水研成细腻糊状；②再分次递加

眼膏基质使成全量，研匀，无菌分装，即得。

【用途】 抗病毒药及抗生素类药，用于纯疱疹性角膜炎、牛痘病毒性角膜炎及其他病毒、细菌感染。

二、糊剂

（一）概述

1. 糊剂的概念　糊剂（pastas）系指大量的固体粉末（一般 25%以上）均匀地分散在适宜的基质中所组成的半固体外用制剂。

2. 糊剂的分类　根据其组成不同，可分为两种类型：

（1）脂肪性糊剂：其中所含的粉末有淀粉、氧化锌、滑石粉、白陶土、碳酸钙、碳酸镁等，含量一般在 25%以上，最高有达到 70%。此类糊剂的基质多用凡士林、羊毛脂或其混合物等，有的加入适量的药物增加其止痒、消炎等作用。

（2）含水凝胶性糊剂：多以甘油明胶、淀粉甘油或其他水溶性凝胶为基质制成，其中固体粉末的含量一般较脂肪性糊剂为少。

3. 糊剂的特点　①糊剂因含有多量的粉末成分，故可吸收脓性分泌液，且大量粉末在基质中形成一些孔隙；②一般不妨碍皮肤的正常排泄，其作用多在皮肤表面，适于亚急性皮炎或湿疹等慢性皮肤病，对结痂成疮、轻度渗出性病变均适用；③糊剂为一种含多量粉末的软膏剂，故有较高的硬度和较大的吸水能力以及较低的油腻性，主要用作保护剂；④水溶性凝胶糊剂常在使用脂肪性糊剂不适应时使用，例如在渗出液较多的创面上使用脂肪性糊剂时，由于分泌物不易混合，甚至阻留分泌液使之形成微生物繁殖的良好条件，因而使用水溶性凝胶糊剂较好，且洁净而极易洗去。

（二）糊剂的制备

通常是将药物粉碎成细粉，也有将药物按所含有效成分以渗漉法或其他方法制得浸膏，再粉碎成细粉，加入适量黏合剂或湿润剂，搅拌均匀，调成糊状，即得。应用时，取适量涂敷于患处的皮肤或黏膜上、隔一定时间更换，以保证药效。

（三）糊剂的质量检查

按照《中国药典》2010 版二部（附录ⅠF）规定，糊剂应进行粒度、装量、无菌、微生物限度的检查。糊剂应无酸败、异臭、变色、变硬现象；除另有规定外，应遮光密闭贮存。

（四）处方举例

例 11-14：氧化锌糊

【处方】 氧化锌　25.0g　　淀粉　25.0g
　　　　凡士林　50.0g

【制法】 将氧化锌与淀粉混合后，分次加入已融化的凡士林（60℃以下）中，研匀，即得。

【注解】 ①本品含固体粉末量大，约为 50%，搅拌较为困难，宜用熔合法配制；②冬天可加适量的液状石蜡调节稠度，降低硬度。

第 3 节　凝　胶　剂

一、概述

1. 凝胶剂的概念　凝胶剂（gels）指药物与能形成凝胶的辅料制成均一、混悬或乳状液型的

稠厚液体或半固体制剂。除另有规定外，凝胶剂限局部用于皮肤及体腔如鼻腔、阴道和直肠。

2. 凝胶剂的分类　凝胶剂按基质种类不同可分为溶液型、乳浊液型和混悬型凝胶剂；凝胶剂按分散系统不同又可分为双相和单相凝胶剂。

（1）溶液型凝胶剂：基质属单相分散体系，有水溶性与油溶性之分。水溶性凝胶基质一般由水、甘油或丙二醇与纤维素类衍生物、卡波姆、海藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、淀粉等构成；油溶性凝胶基质由液状石蜡与聚乙烯或脂肪油与胶体硅或铝皂、锌皂构成。临床应用较多的是以水溶性凝胶为基质的凝胶剂。

（2）乳浊液型凝胶剂：又称为乳胶剂，属于双相凝胶剂。

（3）混悬型凝胶剂：小分子无机药物（如氢氧化铝）凝胶剂是由分散的药物胶体小粒子以网状结构存在于液体中，也属于双相分散体系，称混悬型凝胶剂。混悬型凝胶剂可有触变性，静止时形成半固体而搅拌或振摇时成为液体。

3. 凝胶剂的质量要求　凝胶剂在生产与贮藏期间应符合下列有关规定：① 混悬型凝胶剂中胶粒应分散均匀，不应下沉结块；② 凝胶剂应均匀、细腻，在常温时保持胶状，不干涸或液化；③ 凝胶剂根据需要可加入保湿剂、防腐剂、抗氧剂、乳化剂、增稠剂和透皮吸收促进剂等；④ 凝胶剂基质不应与药物发生理化作用；⑤ 除另有规定外，凝胶剂应遮光密封，宜置 25℃ 以下贮存，并应防冻；⑥ 混悬型凝胶剂在标签上应注明“用前摇匀”。

二、水溶性凝胶剂基质

大多数水溶性凝胶基质在水中溶胀成凝胶而不溶解，此类基质的特点是无油腻感，易涂展和洗除，能吸收组织渗出液不妨碍皮肤正常功能，还由于黏度较小而利于药物的释放。但这类基质的润滑作用较差，易失水和霉变，常需添加保湿剂和防腐剂。

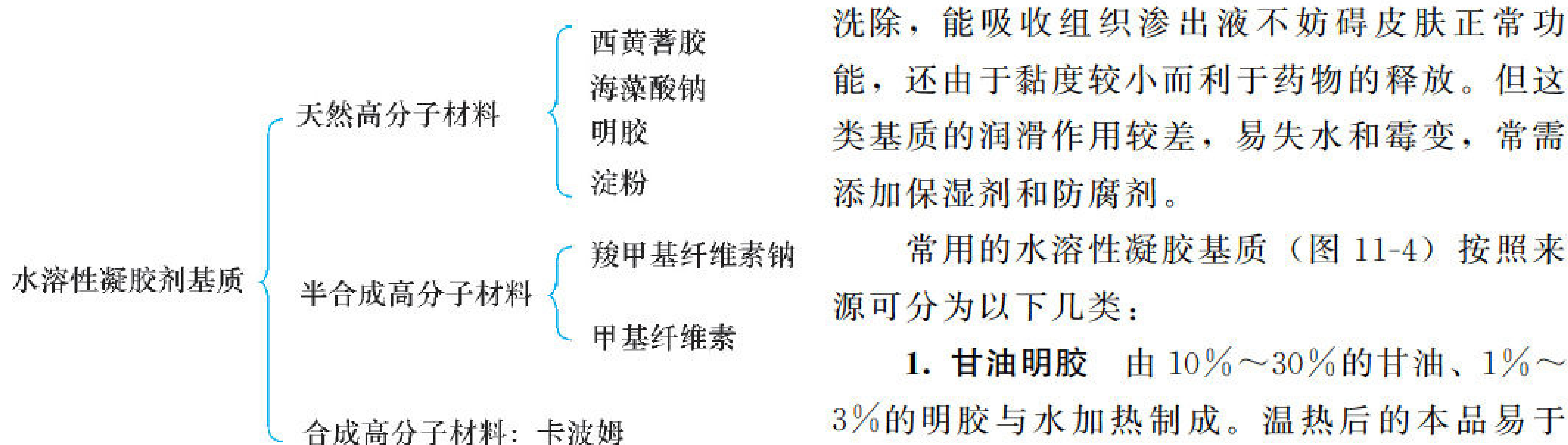


图 11-4　水溶性凝胶剂常用基质的组成图

常用的水溶性凝胶基质（图 11-4）按照来源可分为以下几类：

1. 甘油明胶　由 10%～30%的甘油、1%～3%的明胶与水加热制成。温热后的本品易于涂布，并形成一层保护膜，因本身具有弹性，故使用时比较舒服。

2. 甘油淀粉　由 7%～10%的淀粉、70%的甘油与水加热制成。本品能与铜、锌等金属盐类配伍，可用于眼膏基质，因甘油的含量高，故能抑制微生物生长而较稳定。

3. 卡波姆（carbomer）　① 系丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物，又称聚羧乙烯，商品名为卡波普（carbopol），按黏度不同常分为 934、940、941 等规格；② 卡波姆为白色粉末状物质，易吸湿结块，由于分子中存在大量的羧酸基团（占 52%～68%），与聚丙烯酸有非常类似的理化性质，可以在水中迅速溶胀，但不溶解；③ 其 1%水分散液呈酸性，pH 值为 3.11，黏度较低，可用碱中和，形成凝胶。卡波姆的中和剂可用氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、硼砂及三乙醇胺等；④ 本品形成的水凝胶，在 pH 值为 6～12 时最为黏稠，当 pH 值小于 6 和 pH 值大于 12 时，黏度降低；强电解质存在也会使黏度降低；曝露于阳光下会迅速失去黏性，加入抗氧剂可使反应减慢；⑤ 胶浆在 pH 值 5～11 范围内十分稳定，可高压蒸气灭菌，不分解，黏度不变，可加入适量的抑菌剂；⑥ 卡波姆水溶液除具有很好的黏性及胶凝性外，还具有良好的乳化性、增稠

性、助悬性和成膜性；⑦卡波姆制备的凝胶剂无毒、释药快、对皮肤和黏膜无刺激性、无油腻性、易于涂布，特别适宜于治疗脂溢性皮肤病；⑧盐类电解质可使卡波姆凝胶的黏性下降，碱土金属离子以及阳离子聚合物等均可与之结合成不溶性盐，强酸也可使卡波姆失去黏性，在配伍时必须避免。

4. 纤维素类衍生物 ①纤维素经衍生化后成为在水中可溶胀或溶解的胶性物，调节至适宜的稠度可形成水溶性凝胶基质，此类基质的黏度随着分子量、取代度和介质条件的不同而改变，故其取用量应根据衍生物的不同规格和具体条件进行调整；②常用的品种有甲基纤维素（MC）和羧甲基纤维素钠（CMC-Na），两者常用的浓度为2%～6%；③MC缓缓溶于冷水，不溶于热水，但湿润、放置冷却后可溶解，CMC-Na在任何温度下均可溶解，二者1%的水溶液pH值均在6～8，MC在pH值2～12时稳定，而CMC-Na在pH值低于5或pH值高于10时黏度显著降低；④本类基质涂布于皮肤时有较强黏附性，较易失水干燥而有不适感，常需加入10%～15%的甘油调节；⑤制成的基质中均需加入防腐剂，常用0.2%～0.5%的羟苯乙酯；⑥在CMC-Na基质中不宜加硝（醋）酸苯汞或其他重金属盐作防腐剂，也不宜与阳离子型药物配伍，否则会与CMC-Na形成不溶性沉淀物，从而影响防腐效果或药效，对基质稠度也会有影响。

三、水溶性凝胶剂的制备

水溶性凝胶剂的制备通常是：①药物溶于水者，先将其溶于部分水或甘油中，必要时加热，其余处方成分按基质配制方法制成水溶性凝胶基质，再与药物溶液混匀加水至足量搅匀即得；②药物不溶于水者，可先用少量水或甘油研细，分散，再混于基质中搅匀即得。

四、凝胶剂的质量检查

《中国药典》（2010版）二部（附录ⅠU）规定，除另有规定外，凝胶剂应进行以下相应检查。

1. 粒度 除另有规定外，混悬型凝胶剂取适量的供试品，涂成薄层，薄层面积相当于盖玻片面积，共涂3片，按照粒度和粒度分布测定法（附录Ⅸ E第一法）检查，均不得检出大于180μm的粒子。

2. 装量 按照最低装量检查法（附录Ⅹ F）检查，应符合规定。

3. 无菌 用于烧伤或严重创伤的凝胶剂，按照无菌检查法（附录Ⅺ H）检查，应符合规定。

4. 微生物限度 除另有规定外，按照微生物限度检查法（附录Ⅺ J）检查，应符合规定。

五、处方举例

例11-15：吲哚美辛凝胶

【处方】				
	吲哚美辛	1.0g	卡波普940	1.0g
	乙醇	5.0g	羟苯乙酯	0.1g
	甘油	5.0g	聚山梨酯80	0.2g
	氢氧化钠	0.4g	纯化水	加至100.0g

【制法】 ①将卡波普940与聚山梨酯80及30.0ml纯化水混合，氢氧化钠用10.0ml纯化水溶解后加入上述溶液，搅匀；②再将羟苯乙酯溶于乙醇后逐渐加入搅匀，加入吲哚美辛、甘油及其余的纯化水，搅拌均匀，即得。

【注解】 ①卡波普940为凝胶基质材料；②乙醇为溶剂；③甘油为保湿剂和溶剂；④聚山梨酯80为表面活性剂，促进药物溶解；⑤氢氧化钠为碱中和剂和pH调节剂；⑥羟苯乙酯为防腐剂。

【用途】 有抗炎止痛作用，用于风湿性关节炎、类风湿性关节炎、痛风等。

例 11-16：双氯芬酸钠凝胶

【处方】	双氯芬酸钠	1.0g	卡波普 940	1.0g
	无水乙醇	适量	三乙醇胺	1.8g
	氮酮	2.0g	纯化水	加至 100.0g

【制法】 ① 将卡波普 940 加入适当纯化水中，放置过夜，使其充分溶胀；② 将双氯芬酸钠溶于适量乙醇中；③ 再将卡波普 940 水溶液、氮酮混合均匀，研磨，搅拌下将双氯芬酸钠溶解液加入到卡波普 940 基质中；④ 慢慢滴加三乙醇胺调节 pH 值至 7，边加边搅拌使成凝胶，加纯化水至全量，搅匀，分装即得。

【注解】 ① 双氯芬酸钠为主药；② 卡波普 940 为凝胶基质材料；③ 无水乙醇为双氯芬酸钠的溶剂；④ 三乙醇胺为 pH 调节剂；⑤ 氮酮为吸收促进剂；⑥ 纯化水为溶剂。

例 11-17：盐酸萘替芬凝胶

【处方】	盐酸萘替芬	2.0g	卡波姆	1.5g
	甘油	10.0g	三乙醇胺	1.5g
	聚山梨酯 80	1.0g	乙醇	20.0ml
	纯化水	加至 100.0g		

【制法】 ① 取甘油置乳钵中，加卡波姆充分研磨使润湿并加适量纯化水，备用；② 另取盐酸萘替芬，加聚山梨酯 80、三乙醇胺、乙醇，加适量纯化水搅拌使其溶解；③ 将盐酸萘替芬溶液加入到上述乳钵中，边加边搅拌使成胶浆状，加纯化水至全量，研匀即得。

【注解】 ① 盐酸萘替芬为主药；② 卡波姆为凝胶基质材料；③ 甘油为保湿剂；④ 三乙醇胺为 pH 调节剂；④ 聚山梨酯 80 为增溶剂，可使主药完全溶解；⑤ 乙醇为盐酸萘替芬的溶剂；⑥ 纯化水为溶剂。

【用途】 用于治疗局部真菌感染，如手、足癣及体股癣等。

第 4 节 膜剂和涂膜剂

一、膜剂

（一）概述

1. 膜剂的概念 膜剂（films）系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的膜状制剂。膜剂可供内服（如口服、口含、舌下），腔道（如阴道、子宫腔）植入及眼用，外用（如皮肤、黏膜）等，其大小、形状和厚度视应用部位的特点和药物的性能而定。

2. 膜剂的分类 膜剂按结构特点分为 3 类：① 单层膜，系指药物均匀分散或溶解在药用聚合物中而制成的薄片；② 夹心膜，是在药物薄片外两面再覆盖以药用聚合物膜而成的夹心型薄片；③ 多层膜，是由多层药膜叠合而成的多层薄膜剂型。

3. 膜剂的特点 ① 体积小、重量轻、应用方便；② 含量准确、质量稳定；③ 多层复方膜剂可避免或减少药物间的配伍禁忌和分析上的干扰；④ 成膜材料用量少，可节约大量辅料及包装材料，而且选用不同的成膜材料，可制成不同释药速度的膜剂；⑤ 生产工艺简单，生产时无粉尘飞扬；⑥ 但膜剂的载药量小，仅适合于剂量小的药物，且膜剂的生产效率、收率也相对较低。

4. 膜剂的质量要求 膜剂在生产与贮藏期间均应符合以下有关规定：① 成膜材料及其辅料应

无毒、无刺激性、性质稳定、与药物不起作用；② 膜剂外观应完整光洁，厚度一致，色泽均匀，无明显气泡。多剂量膜剂，分格压痕应均匀清晰，并能按压痕撕开；③ 药物如为水溶性，应与成膜材料制成具有一定黏度的溶液；如为不溶性药物，应粉碎成极细粉，并与成膜材料等成分混合均匀；④ 包装材料应无毒性，易于防止污染，方便使用，并不能与药物或成膜材料发生理化作用；⑤ 除另有规定外，膜剂宜密封保存，防止受潮、发霉、变质。

（二）成膜材料

1. 概念　成膜材料是膜剂的赋形剂，其性能和质量对膜剂的成形工艺、成品的质量及药效的发挥有重要的影响。

2. 成膜材料的条件　理想的成膜材料应具有下列条件：① 无毒，无刺激，无不良臭味，无生理活性；② 性能稳定，不与主药作用，不干扰药物的含量测定；③ 成膜与脱膜性能优良；④ 用于口服、腔道、眼用膜剂的成膜材料应具有良好的水溶性，能逐渐降解，吸收或排泄；⑤ 外用膜剂应能迅速，完全释放药物；⑥ 价格便宜，来源丰富。

3. 成膜材料的分类　常用的成膜材料（图 11-5）按照来源可分为以下几类：

（1）天然高分子成膜材料：① 常用的天然高分子成膜材料有明胶、琼脂、阿拉伯胶、淀粉、糊精等；② 其中多数可降解或溶解，但成膜、脱膜性能较差，故常与其他成膜材料合用。

（2）半合成高分子成膜材料：① 多为纤维素衍生物，常用的有甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素等；② 此类成膜材料性质稳定，但成膜、脱膜性能也较差，需与其他成膜材料合用。

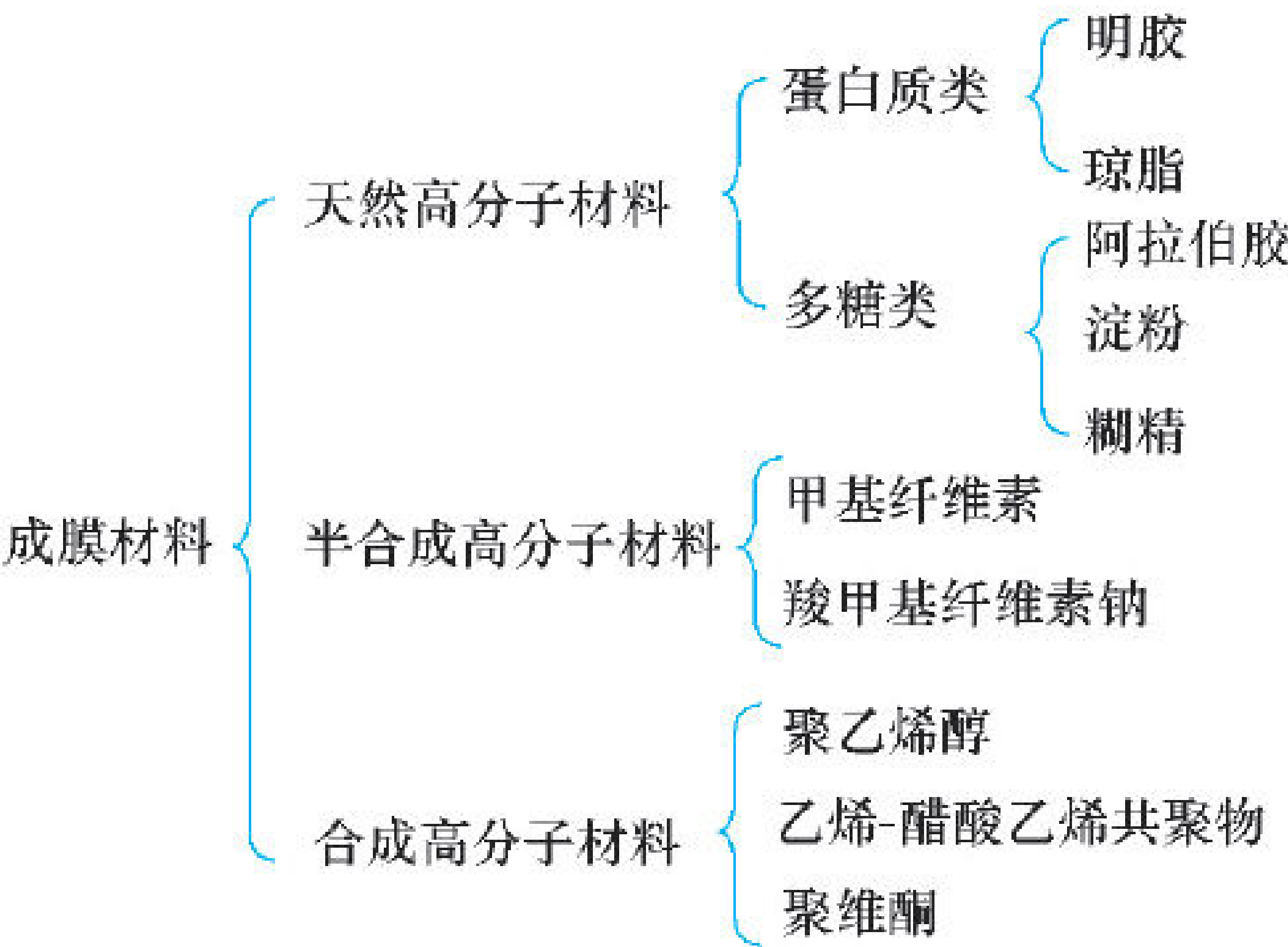


图 11-5　膜剂常用成膜材料的组成图

（3）合成高分子成膜材料：① 常用的有聚乙烯醇、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚维酮等；② 此类成膜材料成膜性能优良，成膜后的强度与柔韧性均较好。

1）聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）：① 是由醋酸乙烯在甲醇中进行聚合反应生成聚醋酸乙烯，再在氢氧化钾的醇溶液中发生醇解反应而得；② 是目前应用最广泛的成膜材料，无论是成膜性还是膜的抗拉强度、柔软性和水溶性均优于其他成膜材料；③ 其聚合度和醇解度不同则有不同规格和性质，分子量越大，水溶性越小，水溶液的黏度大，成膜性能好，醇解度为 88%时，其水溶性最好；④ 国内常采用的有 PVA_{05-88} 和 PVA_{17-88} 等规格，平均聚合度分别为 500～600 和 1700～1800，以“05”和“07”表示。两者的醇解度均为 88%±2%，用“88”表示；⑤ 两种成膜材料均能溶于水，但 PVA_{05-88} 聚合度小则水溶性大而柔韧性差；PVA_{17-88} 聚合度大则水溶性小而柔韧性好，二者以适当比例混合使用则能制得很好的膜剂；⑥ 聚乙烯醇对眼黏膜和皮肤无刺激、无毒，口服后在消化道中很少吸收。

2）乙烯-醋酸乙烯共聚物（ethylene vinyl alcohol，EVA）：① 是乙烯和醋酸乙烯在一定条件下共聚而成的水不溶性、热塑性高分子聚合物，为透明、无色粉末或颗粒；② 性能与其分子量及醋酸乙烯含量有很大关系，随分子量增加，共聚物的玻璃化温度和机械强度均增加，在分子量相同时，则醋酸乙烯比例越大，材料溶解性、柔韧性和透明度越大；③ 无毒，无臭，无刺激性，对人体组织有良好的相容性，不溶于水，能溶于二氯甲烷、氯仿等有机溶剂；④ 成膜性能良好，膜柔软，强度大，常用于制备眼、阴道、子宫等控释膜剂。

（三）膜剂的制备

1. 膜剂的组成 膜剂中除了主药、成膜材料外，根据处方、工艺等还需添加适宜的附加剂，其基本组成如图 11-6 所示。

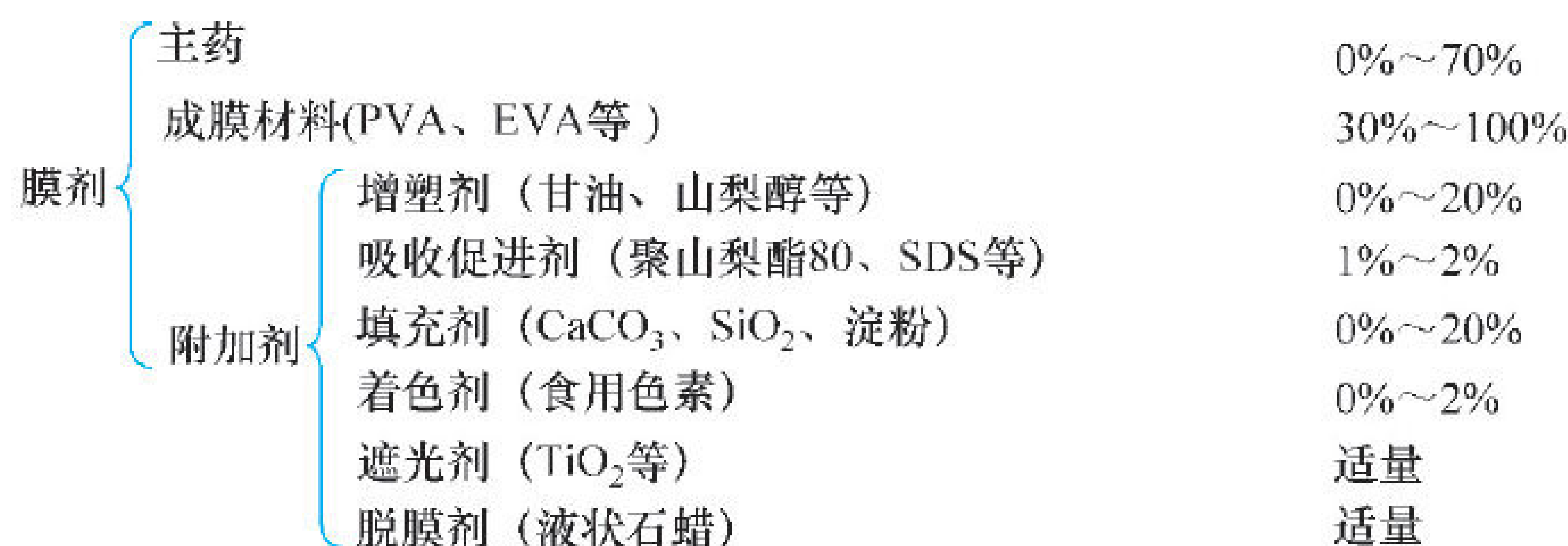


图 11-6 膜剂的组成图

2. 膜剂的制备方法

（1）匀浆制膜法：又称涂膜法，是目前国内制备膜剂的常用方法。

1）操作：① 首先将成膜材料溶解于纯化水后滤过，将主药和附加剂等加入并充分搅拌使之溶解；② 不溶于纯化水的主药需预先制成微晶或粉碎成细粉，用搅拌或研磨等方法均匀分散于成膜材料的胶体溶液中，然后进行涂膜；③ 烘干后，根据主药配制量或取样分析主药含量后计算单剂量的面积，剪成单剂量小格，用纸或聚乙烯薄膜包装（制备工艺流程如图 11-7 所示）。

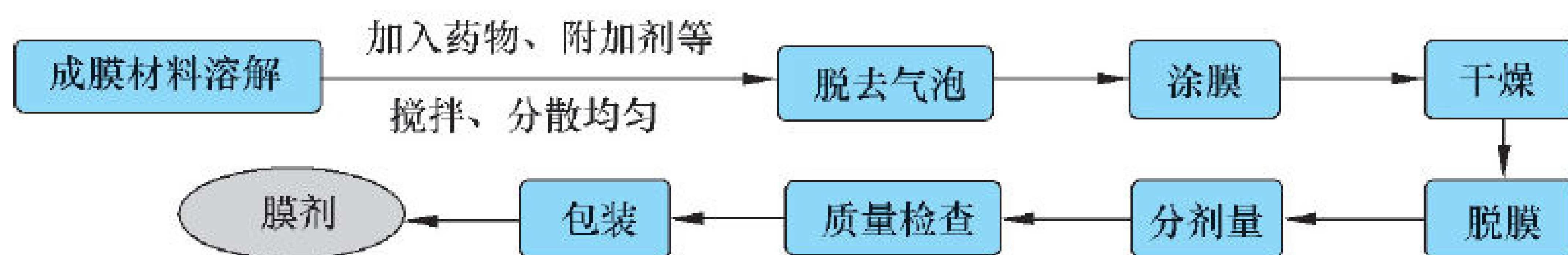


图 11-7 匀浆制膜法制备膜剂的工艺流程

2）适用性：该法主要适用于水溶性的成膜材料如 PVA、CMC-Na 等以及对热不稳定的药物。

（2）热塑制膜法

1）操作：热塑制膜法通常可采用两种方法：① 将药物细粉和成膜材料颗粒混匀，热压成膜，制备工艺流程如图 11-8（a）所示；② 将热融的成膜材料在热融状态下加入药物细粉，使溶解或混合均匀，冷却成膜，制备工艺流程如图 11-8（b）所示。

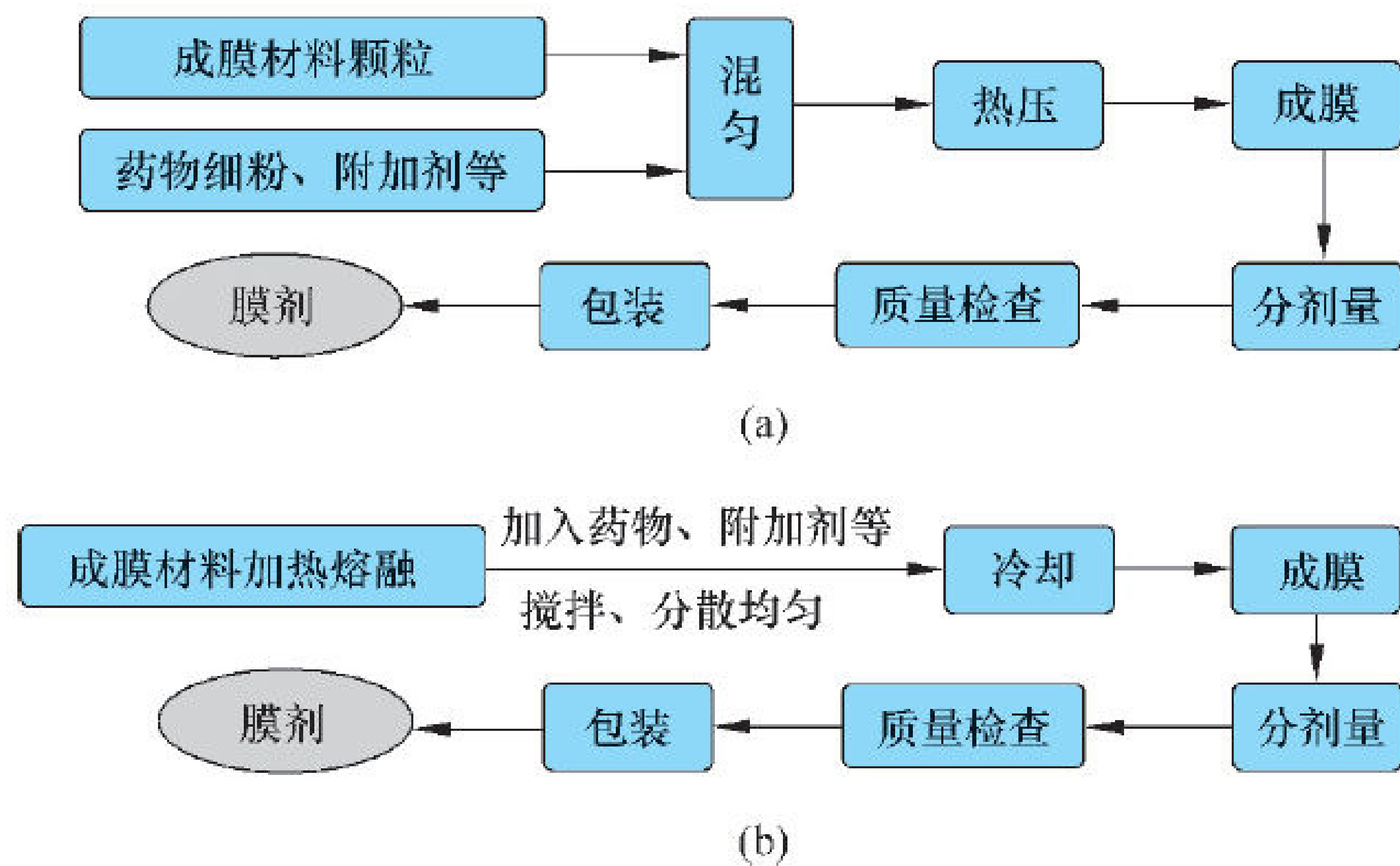


图 11-8 热塑制膜法制备膜剂的工艺流程

2）适用性：该法主要适用于水不溶性的成膜材料，如 EVA 等以及对热稳定的药物。由于不用或少用溶剂，故生产效率比涂膜法高。

（3）复合制膜法

1）操作：① 以不溶性的成膜材料（如 EVA）为外膜，用热塑制膜法分别制成具有凹穴的下外膜带和上外膜带；② 另以水溶性的成膜材料（如 PVA）用匀浆制膜法制成含药的内膜带；③ 剪切后置于下外膜带的凹穴中，或用易挥发性溶剂制成含药匀浆，定量注入到下外膜带的凹穴中；④ 吹干后盖上上外膜带，热封即得（制备工艺流程如图 11-9 所示）。

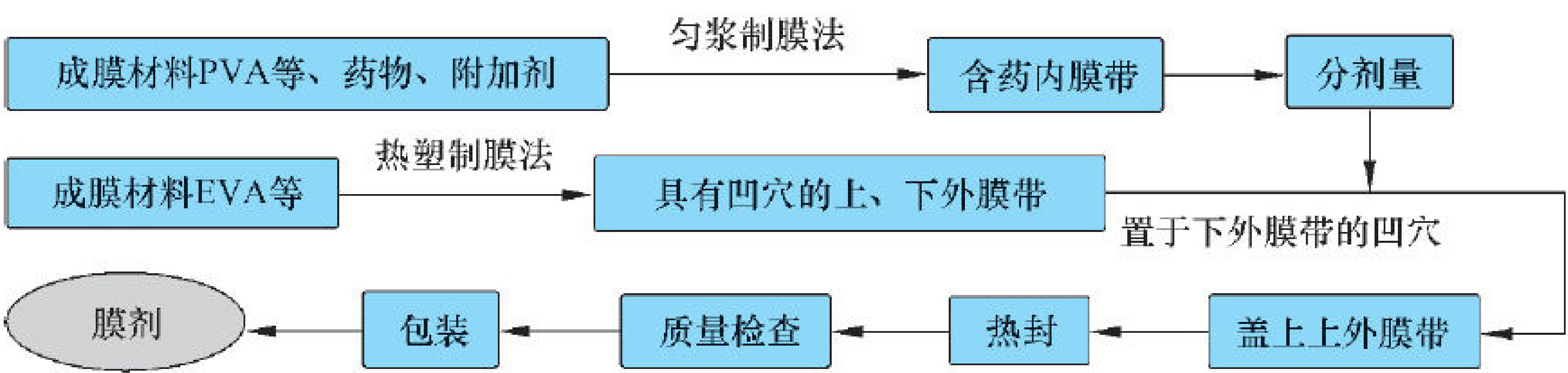


图 11-9　复合制膜法制备膜剂的工艺流程

2）适用性：此法一般适用于缓释、控释膜剂的制备。

（四）膜剂的质量检查

《中国药典》（2010 版）二部（附录ⅠM）规定，除另有规定外，膜剂应进行下列相应的检查。

1. 重量差异　膜剂的重量差异限度，应符合下列有关规定：除另有规定外，取供试品 20 片，精密称定总重量，求得平均重量，再分别精密称定各片的重量。每片重量与平均重量相比较，超出重量差异限度的膜片不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度的 1 倍。

凡进行含量均匀度检查的膜剂，一般不再进行重量差异检查。

2. 微生物限度　除另有规定外，照微生物限度检查法（附录ⅪJ）检查，应符合规定。

（五）处方举例

例 11-18：硝酸甘油口含膜剂

【处方】	硝酸甘油	10g	PVA_{17-88}	82g
	甘油	5g	二氧化钛	3g
	聚山梨酯 80	5g	乙醇	适量
	纯化水	适量		

【制法】 ① 取 PVA_{17-18}，加 5～7 倍量的纯化水，浸泡膨胀后移至水浴上加热，使全部溶解；② 另取二氧化钛用胶体磨研磨后加入上液中搅匀；③ 在搅拌下逐渐加入聚山梨酯 80、甘油；④ 硝酸甘油制成 10%乙醇溶液加入；⑤ 搅拌均匀后，放置过夜，除去气泡，制成膜剂，每张含硝酸甘油为 0.5mg。

【注解】 ① 硝酸甘油为主药；② PVA_{17-88} 为成膜材料；③ 二氧化钛为遮光剂；④ 聚山梨酯 80 为吸收促进剂；⑤ 甘油为增塑剂；⑥ 乙醇为硝酸甘油的溶剂；⑦ 纯化水为溶剂。

【用途】 治疗心绞痛，发作时置于舌下 1 片。药物释药速度比片剂快 3～4 倍，奏效快。本品不可吞服，青光眼患者忌用。

例 11-19：呋喃西林口腔用复合膜

【处方】 含药膜

呋喃西林	10.0g	PVA_{17-88}	1.2g

羧甲基纤维素钠	1.2g	聚山梨酯 80	约 1.2ml
山梨醇	1.6g	纯化水	加至 57ml
制膜	400cm^2		
覆盖膜			
PVA_{17-88}	2.0g	甘油	1.5ml
糖精钠	适量	香精	适量
纯化水	28ml		

【制法】①取含药膜中 PVA_{17-88} 加纯化水浸泡溶胀，水浴上加热溶解成胶状，加羧甲基纤维素钠搅拌溶解；②取山梨醇加纯化水搅拌溶解；③呋喃西林于乳钵中加液研磨 1h；④加入聚山梨酯 80，继续加山梨醇液，再加入 PVA_{17-88} 备用液研匀，加纯化水至全量，保温制膜即得含药膜；⑤另取覆盖膜各成分加纯化水加热溶解后制成覆盖膜；⑥将覆盖膜与含药膜用 50%乙醇粘贴，加压，60℃±2℃烘干，即得。

【注解】①含药膜中 PVA_{17-88} 为成膜材料；聚山梨酯 80 为吸收促进剂；山梨醇为保湿剂。②覆盖膜中 PVA_{17-88} 为成膜材料；甘油为增塑剂；糖精钠、香精为矫味剂。

【用途】治疗牙周炎、口腔溃疡等症。

例 11-20： 复方己烯雌酚膜剂

【处方】

己烯雌酚	50.0mg	醋酸氯己定	1.0g
PVA_{17-88}	15.0g	甘油	3.0g
纯化水	加至 100.0ml		

【制法】①将 PVA_{17-88} 加甘油和适量纯化水浸泡，充分膨胀后，在水浴上加热溶解；②加入己烯雌酚、醋酸氯己定，加水至足量，搅拌均匀；③置真空干燥箱内减压，消去气泡，用涂膜机在 60℃下制成 40mm×40mm 的薄膜，每张药膜含己烯雌酚 0.5mg，醋酸氯己定 10mg。

【注解】①己烯雌酚、醋酸氯己定为主药；② PVA_{17-88} 为成膜材料；③甘油为增塑剂；④纯化水为溶剂。

【用途】用于治疗白带增多、外阴瘙痒、阴道滴虫、干燥及烧灼感等妇科疾病。

例 11-21： 毛果芸香碱眼用膜剂

【处方】

硝酸（或盐酸）毛果芸香碱	15g	PVA_{05-88}	28g
甘油	2g	纯化水	30ml

【制法】①称取 PVA_{05-88}，加纯化水、甘油，搅拌溶胀后于 90℃水浴上加热溶解，趁热用 80 目筛网过滤；②滤液放冷后加入硝酸（或盐酸）毛果芸香碱，搅拌使溶解；③脱去气泡，用涂膜机涂膜，干燥；④经含量测定后划痕分格，每格内含硝酸（或盐酸）毛果芸香碱 2.5mg；⑤用紫外灯正反面各 15min 照射灭菌，包装，即得。

【注解】①硝酸（或盐酸）毛果芸香碱为主药；② PVA_{05-88} 为成膜材料；③甘油为增塑剂；④纯化水为溶剂。

【用途】用于治疗青光眼。

二、涂膜剂

（一）概述

1. 涂膜剂的概念　涂膜剂（paints）是指将高分子成膜材料及药物溶解在挥发性有机溶剂中制成可涂布成膜的外用液体制剂。用时涂于患处，溶剂挥发后形成薄膜以保护创面，并缓慢释放

所含药物起治疗作用。例如治疗神经性皮炎的0.5%氢化可的松涂膜剂、烫伤涂膜剂、冻疮涂膜剂等。

涂膜剂是近年来我国制剂工业中在硬膏剂、火棉胶剂及中药膜剂应用基础上发展起来的一种新剂型。制备工艺简单，不用背衬材料，无须特殊的机械设备，使用方便。涂膜剂在某些皮肤病、职业病等防治方面有较好的作用，临床一般用于慢性无渗出液的皮肤损伤、过敏性皮炎、牛皮癣和神经性皮炎等。

2. 涂膜剂的组成 涂膜剂主要由药物、成膜材料和挥发性有机溶剂3部分组成，此外，也常使用增塑剂等附加剂（图11-10）。

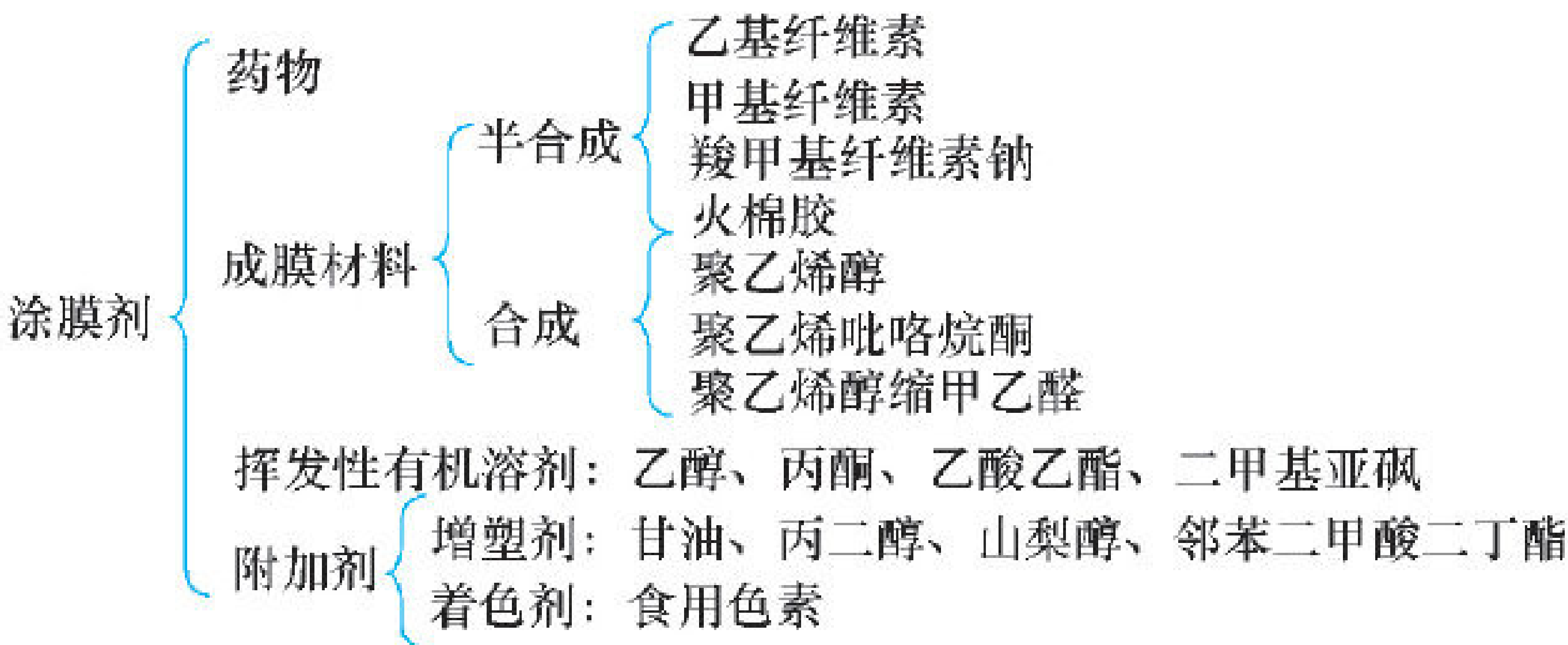


图 11-10 涂膜剂的组成图

3. 涂膜剂的制备 通常先将高分子化合物置于适当溶剂中使之溶解，再加入药物及其他附加剂即可。

4. 药物的加入 ①药物如为水溶性，应与成膜材料制成具有一定黏度的溶液；②如为不溶性药物，应粉碎为细粉，并与成膜材料混合均匀；③如为中药提取物，应先将其溶解于适当的溶剂，再加入到成膜材料溶液中。

（二）处方举例

例 11-22：复方鞣酸涂膜剂

【处方】	鞣酸	5.0g	间苯二酚	5.0g
	水杨酸	3.0g	苯甲酸	3.0g
	苯酚	3.0g	PVA_{05-88}	4.0g
	甘油	10.0ml	纯化水	40.0ml
	乙醇	加至100.0ml		

【制法】 ①取PVA_{05-88}加入纯化水充分膨胀后，在水浴上加热使其完全溶解；②另取鞣酸、间苯二酚、水杨酸、苯甲酸依次溶于适量乙醇中，加入苯酚及甘油，添加乙醇使成55.0ml并搅匀；③将上液缓缓加至PVA_{05-88}溶液中，边加边搅拌，并添加乙醇至100.0ml，搅匀，即得。

【注解】 ①鞣酸、间苯二酚、水杨酸、苯甲酸、苯酚为药物；②PVA_{05-88}为成膜材料；③甘油为增塑剂；④纯化水为溶剂。

【用途】 主要用于治疗脚癣、甲癣、体股癣及神经性皮炎。

例 11-23：复方雷公藤涂膜剂

【处方】	雷公藤醋酸乙酯提取物	1.5g	冰片	1.0g
	PVA_{05-88}	4.0g	CMC-Na	2.0g
	甘油	2.0g	氮酮	1.0g
	乙醇	1.0g	纯化水	加至100.0g

【制法】 ①按处方取 PVA_{05-88} 和 CMC-Na 分别用少量纯化水浸泡至膨胀，置水浴上加热至全溶，混合后作为基质；②另取雷公藤醋酸乙酯提取物（预先粉碎成粉状），用乙醇溶解，在不断搅拌下，缓缓加入基质中，并在水浴上加热搅拌至无醇味；③冷却后，再依次加入冰片（预先与甘油混合并研匀）及氮酮，充分搅拌均匀，即得。

【注解】 ①雷公藤醋酸乙酯提取物为主药；②冰片药物兼吸收促进剂；③ PVA_{05-88} 为成膜材料；④CMC-Na 为辅助成膜材料；⑤甘油为增塑剂；⑥氮酮为吸收促进剂；⑦纯化水为溶剂。

【用途】 用于治疗风湿性关节炎。

学习重点

软膏剂指药物和附加剂与适宜基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。软膏剂一般由药物、基质和添加剂组成，按分散系统不同可分为溶液型、混悬型和乳剂型 3 类。油脂性基质主要包括烃类、类脂类、硅酮类及油脂类；水溶性基质常用的有聚乙二醇、甘油明胶、甘油淀粉、纤维素类衍生物等；乳剂型基质由油相、水相和乳化剂 3 部分组成，分为 O/W 型和 W/O 型，使用的乳化剂多为阴离子或非离子型表面活性剂。软膏剂的制备方法一般有研合法、熔合法及乳化法 3 种，溶液型或混悬型软膏剂多用研合法或熔合法制备，乳剂型软膏则用乳化法制备。常用的眼膏剂基质一般由凡士林 8 份，液状石蜡、羊毛脂各 1 份混合而成。凝胶剂系指药物与能形成凝胶的辅料制成均一、混悬或乳状液型的稠厚液体或半固体制剂。凝胶剂按基质种类不同可分为溶液型、乳浊液型和混悬型凝胶剂；凝胶剂按分散系统不同又可分为双相和单相凝胶剂。膜剂系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的膜状制剂，膜剂中除了主药、成膜材料外，根据处方、工艺等还需添加适宜的附加剂。涂膜剂指将高分子成膜材料及药物溶解在挥发性有机溶剂中制成可涂布成膜的外用液体制剂，涂膜剂主要由药物、成膜材料和挥发性有机溶剂 3 部分组成，此外，也常使用增塑剂等附加剂。

思 考 题

1. 不同类型的软膏基质对药物的释放有何影响？
2. 影响药物从软膏基质中释放的因素有哪些？
3. 制备乳剂型软膏的操作要点有哪些？
4. 膜剂及涂膜剂的组成有哪些？应如何选择？

（田 燕）

第12章 气雾剂、喷雾剂与粉雾剂

学习要求

1. 掌握气雾剂概念、特点、分类；吸入气雾剂的吸收特点及影响因素。
2. 熟悉气雾剂的处方设计、制备工艺及质量检查；喷雾剂和吸入粉雾剂的概念。
3. 了解气雾剂的组成、喷雾剂和粉雾剂的装置及质量检查。

第1节 气　雾　剂

一、概述

（一）概述

1. 气雾剂的概念 气雾剂（aerosols）系指药物与适宜的抛射剂封装于具有特制阀门系统的耐压密封容器中，使用时借抛射剂的压力将内容物定量或非定量地喷出的制剂。药物喷出时的状态多为细雾状气溶胶，故称气雾剂，也可呈烟雾状、泡沫状或细流。气雾剂可在呼吸道、皮肤或其他腔道起局部或全身作用。

2. 气雾剂的发展 气雾剂成为一种新剂型是20世纪30年代作为专利问世的，40年代杀虫用气雾剂上市，50年代气雾剂用于皮肤病、创伤、烧伤和局部感染等，1956年Riker等首次应用定量阀门并推出了吸入用气雾剂。我国于60年代初期生产了用于治疗支气管哮喘病的盐酸异丙肾上腺素气雾剂。由于气雾剂具有速效和定位作用等特点，目前在国内外的应用都较普遍，品种也很多，包括抗生素、抗组胺药、支气管扩张药、心血管药、解痉、止痛及治疗烧伤的用药等。

近年来制剂新技术在气雾剂的应用也越来越多，如脂质体、前体药物、高分子载体等的应用，使药物在肺部的停留时间延长，起到缓释的作用，减少患者的用药次数。随着给药系统本身的不断完善，生产设备的不断改进，新型抛射剂的使用，气雾剂的品种、产量和应用范围在国内外都有长足的发展。

（二）气雾剂的特点

1. 气雾剂的优点 ①具有速效和定位作用：如治疗哮喘的气雾剂可使药物粒子直接进入肺部，吸入后2min即能起效，迅速缓解哮喘症状；②增加药物的稳定性：由于药物密闭在容器内可保持药物清洁无菌，且容器不透光、不透水，增加了药物的稳定性；③使用方便，一揿（吸）即可，老少皆宜，有助于提高患者用药的顺应性；④给药剂量准确：可以用定量阀门准确控制药物

剂量；⑤全身用药可减少药物对胃肠道的刺激性，并可避免肝脏的首过效应。

2. 气雾剂的缺点　①生产成本高：由于气雾剂需要耐压容器、阀门系统和特殊的生产设备；②引起皮肤不适与刺激：抛射剂具有高度挥发性而具有致冷效应，多次用于受伤的皮肤上可引起不适与刺激；③易爆炸、易漏气：气雾剂具有一定的内压，遇热或受撞击后易发生爆炸，也可因抛射剂的渗漏而失效。

（三）气雾剂的分类

1. 按分散系统分类　可分为溶液型、混悬型及乳剂型3类。

（1）溶液型气雾剂：药物（固体或液体）溶解在抛射剂中，形成均匀溶液，喷出后抛射剂挥发，药物以固体或液体微粒状态达到作用部位。

（2）混悬型气雾剂：药物（固体）以微粒状态分散在抛射剂中，形成混悬液，喷出后抛射剂挥发，药物以固体微粒状态达到作用部位，又称粉末气雾剂。

（3）乳剂型气雾剂：药物水溶液和抛射剂按一定比例混合可形成O/W型或W/O型乳剂，药物的喷出状态呈泡沫状或细流。

2. 按相的组成分类

（1）二相气雾剂：一般指溶液型气雾剂，气相是抛射剂的蒸气，液相是药物与抛射剂形成的均匀溶液。要求药液与抛射剂互溶，或通过潜溶剂和助溶剂同抛射剂混溶。

（2）三相气雾剂：一般指混悬型气雾剂与乳剂型气雾剂，由气、液、液或气、液、固三相组成。此种类型又分：

1）O/W乳剂型气雾剂：药物水溶液与液化抛射剂乳化形成O/W型乳剂，抛射剂部分汽化，形成气、液、液三相。喷射时产生稳定而持久的泡沫，故又称泡沫气雾剂。

2）W/O乳剂型气雾剂：药物水溶液与液化抛射剂乳化形成W/O型乳剂，抛射剂部分汽化为气相，形成气、液、液三相。喷射时形成液流。

3）混悬型气雾剂：药物（固体）以微粒形式混悬在抛射剂中，形成气、液、固三相。喷出物呈细粉状，又称粉末气雾剂。

3. 按医疗用途分类

（1）呼吸道吸入用气雾剂：药物分散成微粒或雾滴，经呼吸道吸入发挥局部或全身治疗作用。如治疗哮喘的硫酸沙丁胺醇气雾剂。

（2）皮肤和黏膜用气雾剂

1）皮肤用气雾剂：有保护创面（如烧伤面）、清洁消毒、局部麻醉、止血等作用。要求用于保护创面和清洁消毒的气雾剂，必须无刺激性，防止药物吸收中毒，具抗菌作用及良好的透气性；用于局部止血用的气雾剂亦要求无刺激性，喷于皮肤等表面后能迅速形成不黏结的薄膜，并具有透气性。

2）黏膜用气雾剂：多用于阴道黏膜及鼻腔黏膜，阴道黏膜常制成O/W型泡沫气雾剂，以治疗由微生物或滴虫引起的阴道炎及避孕等局部作用为主。阴道用气雾剂应对黏膜无刺激，无全身毒副作用，在阴道内分散均匀，药物能有效的渗入黏膜皱襞，并不影响阴道正常生理功能。近年来随着对鼻黏膜吸收促进剂研究的深入，使不易通过鼻黏膜吸收的大分子药物可实现鼻腔给药，尤其是蛋白质和多肽类药物，目前一些肽类和蛋白类药物已被制成鼻腔黏膜用气雾剂，来发挥全身作用，避免胃肠道和肝脏首过作用，提高药物的生物利用度。

3）空间消毒和杀虫用气雾剂：主要用于杀虫、驱蚊及室内空气消毒。为能在无菌条件下操作或进行治疗（如烧伤患者），常需将室内进行消毒，如环氧乙烷、过氧乙酸等，杀虫气雾剂大多制

成二相气雾剂供空间或表面喷射。此类气雾剂要求喷出的粒子较细（直径不超过 50μm），一般在 10μm 以下，能在空气中悬浮较长时间。

此外，气雾剂按是否采用定量阀门系统可分为定量气雾剂和非定量气雾剂。其中定量气雾主要用于肺部、口腔和鼻腔，而非定量气雾剂主要用于皮肤和阴道等局部治疗。

（四）吸入型气雾剂的吸收

1. 肺部吸收 吸入型气雾剂主要通过肺部吸收，吸收的速度很快，不亚于静脉注射，如盐酸异丙肾上腺素气雾剂吸入后 1～2min 即可起平喘作用。吸入型气雾剂肺部吸收迅速的原因。

（1）肺泡的面积：主要与呼吸道的生理解剖结构，特别是肺泡的结构特点密切相关。肺由气管、支气管、细支气管和肺泡组成。肺泡是人体进行气-血交换的场所，也是药物在肺部吸收的主要部位。肺泡的数目估计可达 3 亿～4 亿个，总表面积可达 70～100m^2，为体表面积的 25 倍。

（2）肺泡的壁厚：肺泡壁由单层上皮细胞所构成，这些细胞紧靠着致密的毛细血管网（毛细血管总表面积约为 90m^2，且血流量大），肺泡壁和毛细血管壁的厚度只有 0.5～1μm。由于肺泡有巨大的表面积和药物到毛细血管的转运距离极短，因此药物到达肺泡即可迅速吸收显效。

2. 影响药物在呼吸系统分布吸收的因素 由于呼吸系统的生理结构比较复杂，很多因素可能影响药物到达吸收部位，从而影响吸收。主要影响因素有以下几方面：

（1）药物的性质

1）药物的溶解性：吸入的药物最好能溶解于呼吸道的分泌液中，否则成为异物留在呼吸器官中，对呼吸道产生刺激与不适。

2）药物的分子量：药物从肺部吸收是被动扩散，吸收速率与药物的分子量成反比，与脂溶性成正比，分子量小的化合物易通过肺泡表面的膜孔，故吸收快，大分子量的糖、酶及高分子化合物等则难以通过肺泡吸收。

3）药物的油-水分配系数：脂溶性大小对肺部吸收极为重要，油-水分配系数大的药物，吸收速度快，而水溶性大的药物则难以吸收。

4）药物的吸湿性：也会影响药物的吸收，易吸湿的药物通过湿度很高的呼吸道时会聚集、变大和沉积，从而影响药物粒子进入肺泡，妨碍药物吸收。

（2）粒径的大小：粒子大小是影响药物能否深入肺泡囊的主要因素，一般认为粒子愈细到达肺部愈深，实际上如果微粒太细（<0.5μm），则进入肺泡囊后大部分反而被呼气排出，在肺部的沉积率很低。较粗的微粒（>10μm）大部分沉积在上呼吸道黏膜上，很难进入肺部深处；故起全身作用的吸入气雾剂的微粒大小在 0.5～5μm 范围内最适宜。而在肺部局部作用时粒子大小以 3～10μm 为宜，而需要迅速吸收并发挥全身作用时，雾滴在 0.5～1μm 更好。

（3）呼吸的频率与呼吸量：药物进入呼吸系统的分布与呼吸量及呼吸频率有关，通常粒子的沉积率与呼吸量成正比，而与呼吸频率成反比。

（4）其他因素：制剂的处方组成、抛射剂种类和用量、给药装置的结构等亦影响药物雾滴的大小及喷出速度等，进而直接影响药物的吸收。此外，利用新技术先将药物制成脂质体、微球或固体脂质纳米粒后再制成吸入用气雾剂，给药后可使药物在肺部的滞留时间或延缓药物的释放，从而使药物在肺部缓慢吸收，延长药效。

二、气雾剂的组成

气雾剂是由抛射剂、药物与附加剂、耐压容器和阀门系统组成。药物与抛射剂一同装封

在耐压容器内，容器内抛射剂的气体产生压力，若打开阀门，则药物、抛射剂一起喷出形成气雾。

（一）抛射剂

1. 抛射剂的概念 抛射剂（propellants）是气雾剂喷射的动力，有时兼有药物的溶剂作用。抛射剂多为液化气体。在常压下沸点低于室温，因此，需装入耐压容器内，由阀门系统控制。

2. 抛射剂应具有的条件 ①在常温下的蒸气压大于大气压；②无毒、无刺激性、无致敏性；③惰性，不与药物等发生反应；④不易燃、不易爆炸；⑤无色、无臭、无味；⑥价廉易得；⑦不破坏大气臭氧层，无温室效应。目前还没有一种抛射剂可同时满足以上各个要求，应根据用药目的适当选择。

过去，气雾剂的抛射剂多采用氟氯烷烃类（chlorofluorocarbons，CFCs）抛射剂，氟氯烷烃又称氟里昂（Freon）。作为抛射剂它具有沸点低，常温下蒸气压略高于大气压，易控制；化学性质稳定，不易燃烧；液化后密度大；无味，基本无臭；毒性较小；不溶于水，可作脂溶性药物的溶剂等优点。作为抛射剂的氟里昂有 F_{11}（CCl_3F）、F_{12}（CCl_2F_2）和 F_{114}（$CClF_2$-$CClF_2$），常将这些不同性质的氟氯烷烃，按不同比例混合得到不同密度及蒸气压的抛射剂，来满足制备各种气雾剂的需要。

Freon 可谓是性能优良近乎完美的抛射剂，是过去几十年来最常用的气雾剂的抛射剂，但由于该类抛射剂可破坏大气臭氧层，并可产生温室效应，国际有关组织已经要求停用。我国政府已于 1989 年 9 月加入《保护臭氧层维也纳公约》，并于 1991 年 6 月签署《关于消耗臭氧层物质的蒙特利尔协定书》。根据议定书的要求，我国食品药品监督管理局（SFDA）规定：自 2007 年 7 月 1 日起停止使用 CFCs 做外用气雾剂的药用辅料，2010 年 1 月 1 日起全面停止 CFCs 作为气雾剂的药用辅料。目前我国已全面停止生产和使用含有 CFCs 的气雾剂。

为寻找 CFCs 抛射剂的替代产品，从 1988 年开始，47 个国家的 90 多个试验室投入无 CFCs 定量吸入剂（Metered Dose Inhaler，MDI）的研制，到 1996 年第一个无 CFCs 产品获准上市时至今已 15 年。1994 年 FDA 注册了两个氢氟烷烃类（四氟乙烷、七氟丙烷）及二甲醚作为新型抛射剂，其性状和与低沸点的 Freon 类似，但极性更小。本章将重点介绍氢氟烷烃类抛射剂及其他类型的常用抛射剂。

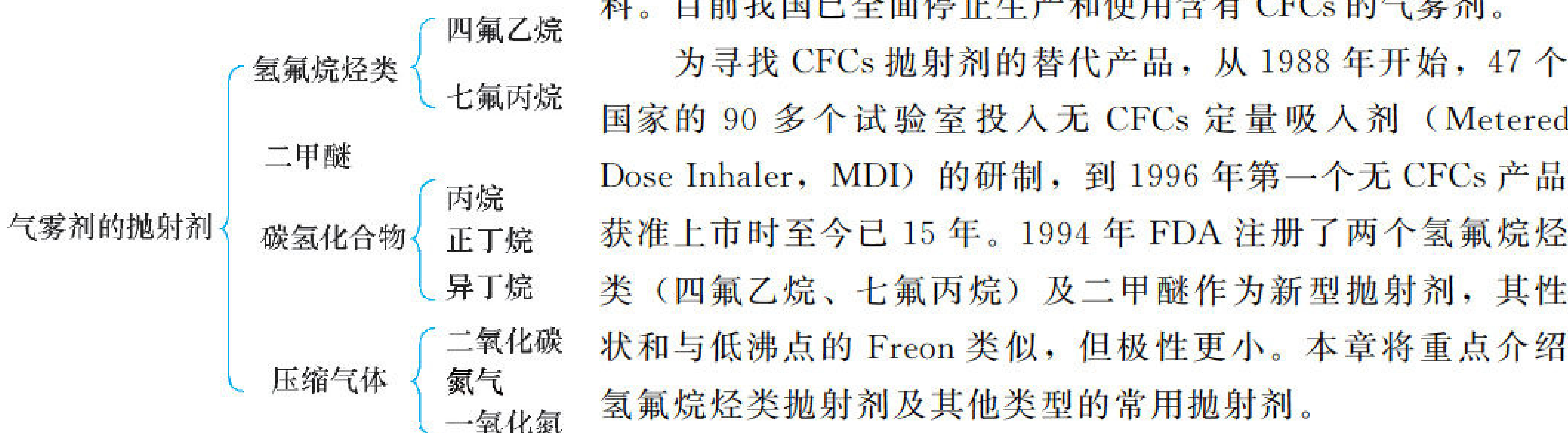


图 12-1 气雾剂常用抛射剂的组成图

3. 抛射剂的分类 抛射剂按结构可分为氢氟烷烃、二甲醚、碳氢化合物和压缩气体 4 类（图 12-1）。

（1）氢氟烷烃类（hydrofluoroalkane，HFA）：①作为抛射剂的主要有四氟乙烷，分子式为 CH_2FCHF_3，代号为 HFA-134a；七氟丙烷，分子式为 CF_3CHFCF_3，代号为 HFA-227ea；②二者结构中都不含氯，故不破坏大气臭氧层，与氟氯烷烃类相比，氢氟烷烃类的温室效应也更小；③并且其在人体内残留少，毒性小，不易燃，化学性质稳定，几乎不与任何物质产生化学反应，在室温和大气压下以任何比例与空气混合不会爆炸，是目前可代替 CFCs 的抛射剂。

由于两种 HFA 和 CFCs 抛射剂的理化性质的并不相同（例如蒸气压、沸点、溶解性等，见表 12-1），因此进行抛射剂替代时并不是将原处方简单的置换，而需重新开展气雾剂的处方、工艺和质量等研究，需对新制剂在体内的吸收、分布、代谢、排泄以及安全性和有效性等方面进行重新评估。此外，还要研究开发适合于 HFA 的新型定量阀门、耐压容器等。

表 12-1　氢氟烷烃与氟氯烷烃性质比较

名称	三氯一氟甲烷	二氯二氟甲烷	二氯四氟乙烷	四氟乙烷	七氟丙烷
代号	F_{11}	F_{12}	F_{114}	HFA-134a	HFA-227ea
分子式	$CFCl_3$	CF_2Cl_2	CF_2ClCF_2Cl	CF_3CFH_2	CF_3CHFCF_3
蒸气压（kPa/25℃）	105.49	651.58	213.74	666.06	453.00
沸点（℃）	−23.7	−29.8	3.6	−26.1	−15.6
液态密度（$g \cdot ml^{-1}$）	1.49	1.33	1.47	1.23	1.41
液态介电常数	2.33	2.04	2.13	9.51	3.94
水中溶解度（$\mu g \cdot g^{-1}$）	130（30℃）	120（30℃）	110（30℃）	2200（25℃）	610（25℃）
臭氧破坏作用 *	1	1	0.7	0	0
温室效应 *	1	3	3.9	0.22	0.7
大气生命周期（年）	60	125	200	15.5	33

（* 以三氯一氟甲烷为参照）

（2）二甲醚（dimethyl ether，DME）：① 又称甲醚，相对密度（20℃）0.666，熔点−141.5℃，沸点−24.9℃，常温、常压下为无色、具有轻微醚香味的气体，在压力下为液体，具有惰性、无腐蚀性、无致癌性；② 表面张力和黏度较低，对极性和非极性物质均有高度溶解性；③ 作为抛射剂二甲醚具有压力适宜，低毒性，对极性和非极性物质有高度溶解性，可与水混溶，不污染环境，对臭氧层破坏为零等优点；④ 但由于易燃性问题，FDA 目前尚未批准其用于定量吸入气雾剂。

（3）碳氢化合物：① 一般作抛射剂的主要品种有丙烷、正丁烷和异丁烷；② 此类物质理化性质相似，为无色、无味或稍有气味的气体；微溶或不溶于水，溶于乙醚；③ 有适宜的蒸气压和密度、化学性质稳定；基本无毒；表面张力低，易汽化；④ 但易燃、易爆，不宜单独应用，常与本类或其他类型抛射剂合用，目前常用于非吸入气雾剂用抛射剂。

（4）压缩气体：① 用做抛射剂的主要有二氧化碳、氮气和一氧化氮等；② 其化学性质稳定，不与药物发生反应，不燃烧；③ 但液化后的沸点均较低，常温时蒸气压过高，对容器耐压性能的要求高（需小钢瓶包装）；④ 若在常温下充入他们非液化压缩气体，则压力容易迅速降低，达不到持久的喷射效果，在气雾剂中基本不用，用于喷雾剂。

4. 抛射剂的用量　气雾剂的喷射能力的强弱取决于抛射剂的用量及自身蒸气压。一般来说，抛射剂用量大，蒸气压高，喷射能力强，反之则弱；抛射剂自身的蒸气压高，喷射能力强，反之则弱。

处方中抛射剂用量与气雾剂种类、用途有关。气雾剂的种类不同，抛射剂的用量也不同。

（1）溶液型气雾剂：抛射剂的种类及用量比会直接影响雾滴大小。抛射剂在处方中用量比一般为 20%～70%（$g \cdot g^{-1}$），所占比例大者，雾滴粒径小。可根据所需粒径调节用量，如发挥全身治疗作用的吸入气雾剂，雾滴要求较细，以 1～5μm 为宜，抛射剂用量较多；皮肤用气雾剂的雾滴可粗些，直径为 50～200μm，抛射剂用量较少，为 6%～10%（$g \cdot g^{-1}$）。

（2）混悬型气雾剂：除主药必须微粉化（<2μm）外，抛射剂的用量较高，用于腔道给药，抛射剂用量为 30%～45%（$g \cdot g^{-1}$）；用于吸入给药时，抛射剂用量高达 99%，以确保喷雾时药物微粉能均匀地分散。此外，抛射剂与混悬的固体药物间的密度应尽量相近，常以混合抛射剂调节密度。近年来有人将抗肿瘤药物（如紫杉醇）、抗菌药物（环丙沙星、妥布霉素）以及基因药物制成脂质体气雾剂，经肺部给药，具有刺激性小、吸收快、生物利用度高等特点。

（3）乳剂型气雾剂：其抛射剂的用量一般为 8%～10%（$g \cdot g^{-1}$），有的高达 25%以上，产生泡沫的性状取决于抛射剂的性质和用量，抛射剂蒸气压高且用量大时，产生有黏稠性和弹性的干

泡沫，若抛射剂的蒸气压低而用量少时，则产生柔软的湿泡沫。

（二）药物与附加剂

1. 药物 液体、固体及半固体药物均可制备气雾剂，目前被制成气雾剂的药物除呼吸道系统、心血管系统、解痉、烧伤及止痛用药等领域以外，近年来对多肽类药物的气雾剂给药系统的研究越来越多。

2. 附加剂 为制备稳定的气雾剂，处方中常需加入附加剂，如助溶剂、潜溶剂（乙醇或丙二醇等）、润湿剂（常用表面活性剂）、乳化剂、稳定剂，必要时还添加矫味剂、抗氧剂和防腐剂等。

（三）耐压容器

气雾剂的容器必须惰性，不与药物和抛射剂及附加剂起作用，耐压、轻便、价廉等。目前常用的耐压容器有玻璃容器、金属容器和塑料容器。

1. 玻璃容器 一般由中性玻璃制成，化学性质稳定，耐腐蚀及抗渗漏性强。但耐压和耐撞击性差，为防止爆炸伤人，需在外壁裹一层搪塑防护层。一般作溶液型气雾剂的容器。

2. 金属容器 常采用铝、不锈钢等材料制成。耐压性强，成本较高。化学稳定性较差，需内涂聚乙烯或环氧树脂等。

3. 塑料容器 常用热塑性好的聚丁烯对苯二甲酸树脂和乙缩醛共聚树脂等制成。质地轻、牢固耐压，具有良好的抗撞击性和抗腐蚀性。但塑料本身通透性较高，其添加剂可能会影响药物的稳定性，故在气雾剂中使用不如玻璃容器应用普遍。

（四）阀门系统

气雾剂的阀门系统是控制药物和抛射剂从容器喷出的主要部件，阀门系统的材料需对药物及内容物惰性，其坚固、耐用及结构稳定与否直接影响到制剂的质量及喷射效果。目前常用的有供吸入型气雾剂用的定量阀门，或供腔道或皮肤等外用非定量的阀门系统。下面主要介绍目前使用最多的定量型的吸入气雾剂阀门系统的结构与组成部件（图 12-2）。

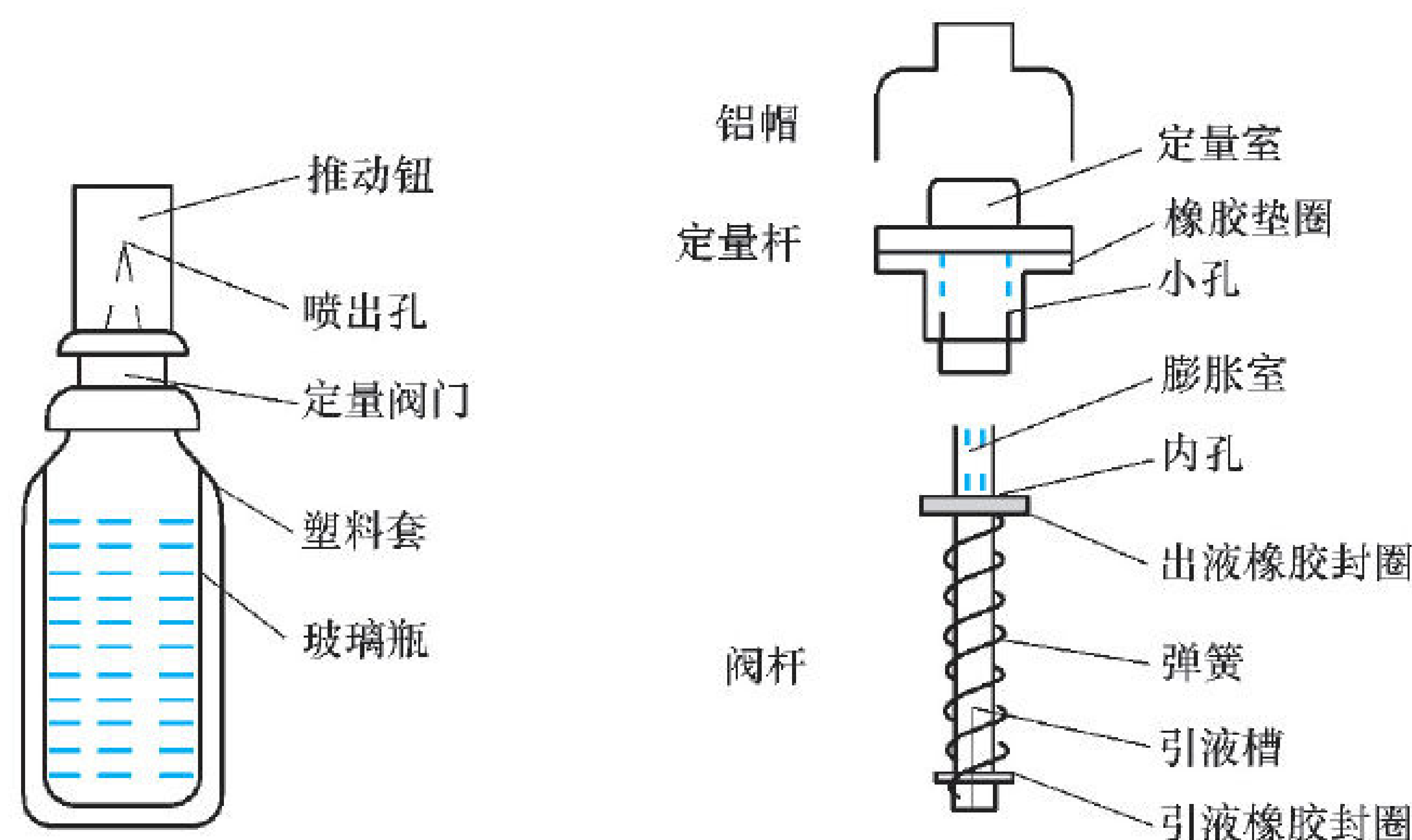


图 12-2　气雾剂的定量阀门系统装置外形及部件图

1. 封帽 常用铝制品，其作用是将阀门固封在容器上，必要时涂上环氧树脂等薄膜。

2. 阀杆（轴芯） 常用尼龙或不锈钢（如钛不锈钢等）制成。顶端与推动钮相接，其上端有内孔和膨胀塞，下端有一段细槽或缺口以供药液进入定量杯。

（1）内孔（出药孔）：是阀门沟通容器内外的极细小孔，其大小关系到气雾剂的喷射雾滴的粗细。不用时内孔被弹性封圈封在定量杯之外，使容器内外不通。当揿下推动钮时，内孔进入定量杯与药液相通，药液即通过它进入膨胀室，立刻通过阀门喷射出来。

（2）膨胀室：在阀杆内，位于内孔之上，揿下推动钮时药液进入此室时，部分抛射剂因减压汽化而骤然膨胀，以致使药液雾化、喷出，进一步形成微细雾滴。

3. 橡胶封圈　通常由丁腈橡胶制成，要求能长久的保持弹性和牢固性，不与药液起作用。主要起密封作用，阀门关闭时封住定量室的药液不外流，阀门打开时封住定量室的药液不内流。

4. 弹簧　由不锈钢制成，套于阀杆，位于定量杯内，提供推动钮上升的弹力。

5. 定量杯（室）　由塑料或金属制成，其容量一般为 0.05～0.2ml。它决定了剂量的大小。由上下封圈控制药液不外逸，使喷出准确的剂量。

6. 浸入管　由聚乙烯或聚丙烯制成，其作用是将容器内药液向上输送到阀门系统的通道，向上的动力是容器的内压（图 12-3）。

国产药用吸入气雾剂阀门系统一般无浸入管，使用时需将容器倒置。如图 12-4 所示，关闭时

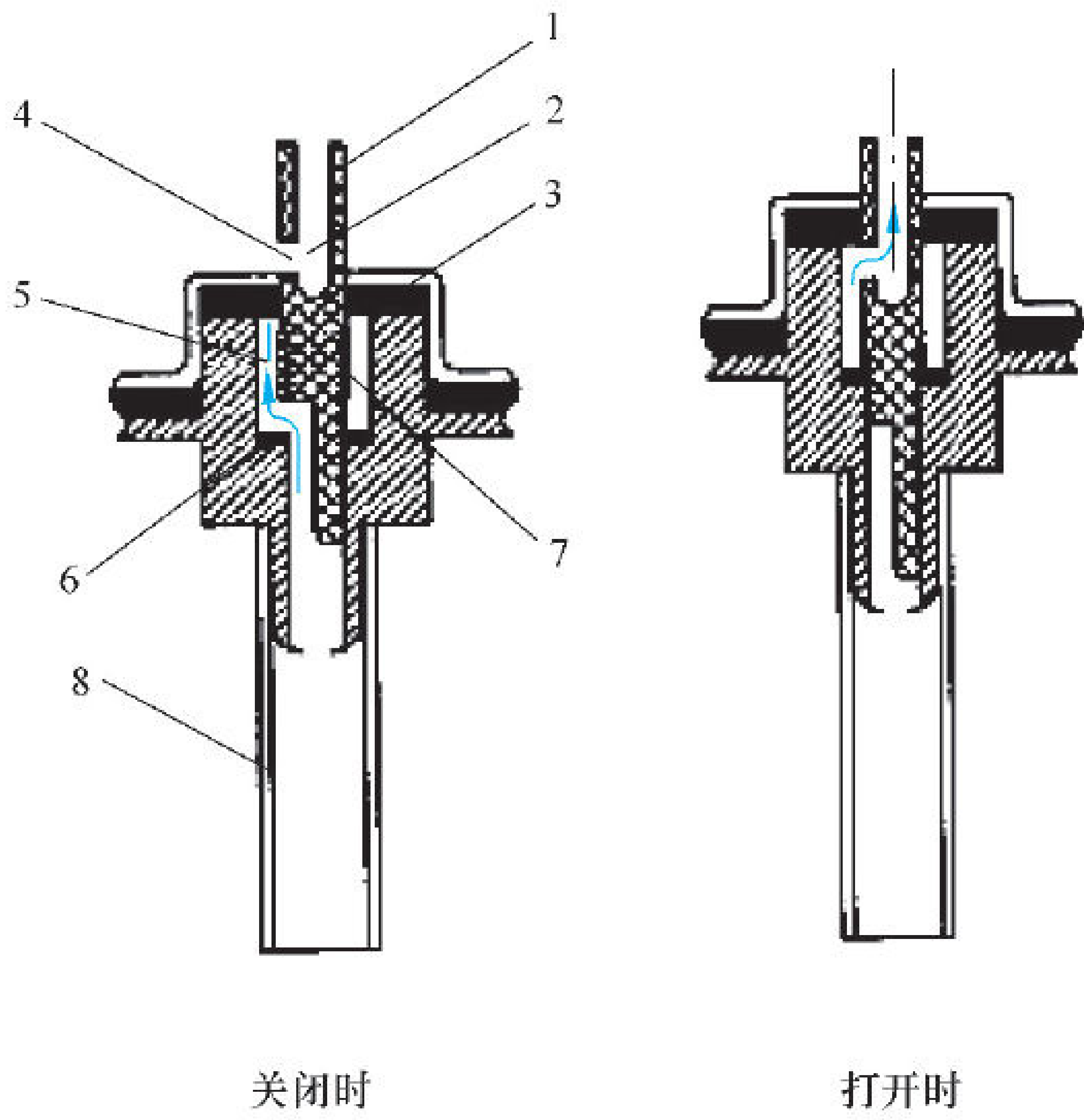


图 12-3　有浸入管的定量阀门启闭示意图

1. 阀杆；2. 膨胀室；3. 出液橡胶封圈；4. 内孔；5. 定量室；6. 进液橡胶封圈；7. 弹簧；8. 浸入管

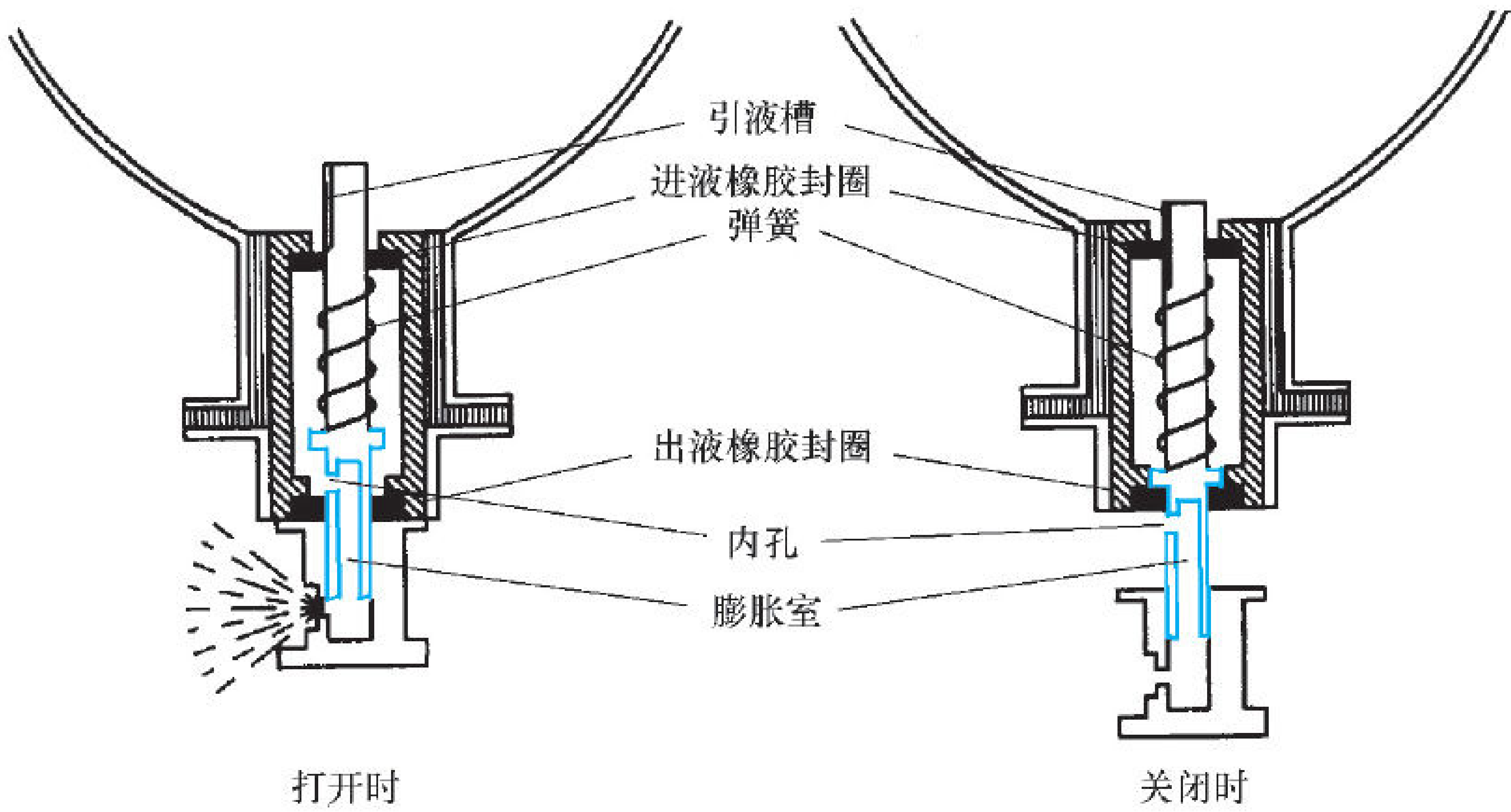


图 12-4　无浸入管的阀门启闭示意图

药液通过阀杆上的引液槽进入阀门系统的定量室，使用时按下揿钮，耐压容器中药液由内孔进入出液橡胶封圈以内，此时引液槽全部进入瓶内，进液弹体封圈封闭了容器中药液进入定量室的通道，定量室内的药液由内孔进入膨胀室，部分汽化后自喷嘴喷出。揿钮压力除去后，在弹簧作用下，又使阀杆恢复原位，药液再进入定量室，再次使用时，又重复这一过程。

三、气雾剂的制备

1. 气雾剂的处方组成 气雾剂的处方组成，除选择适宜的抛射剂外，主要根据药物的用途及理化性质，选择适宜的附加剂，配制成一定类型的气雾剂，以满足临床用药的要求。

（1）溶液型气雾剂：① 将药物溶于抛射剂中形成的均相分散体系；② 为达到配制澄明溶液的目的，常在抛射剂中加入适量乙醇或丙二醇作潜溶剂，也可加入表面活性剂（普朗尼克 F68、聚山梨酯 80）等增溶剂和某些助溶剂，使药物和抛射剂混溶成均相溶液；③ 喷射后抛射剂汽化，药物成为极细的雾滴，形成气雾，主要用于吸入治疗；④ 局部应用的溶液型气雾剂除上述组成外，还含有防腐剂（羟苯甲酯和羟苯丙酯）等；⑤ 在以 HFA 为抛射剂的溶液型气雾剂中还可加入适量水以增加药物的溶解度，或加入有机酸（如枸橼酸）或无机酸以提高药物的化学稳定性。

（2）混悬型气雾剂：将不溶于抛射剂的药物以细微粒状分散于抛射剂中形成的非均相体系。为了使药物易分散混悬于抛射剂中，常需加入表面活性物质（油酸、三油酸山梨坦、月桂醇类）作为润湿剂、分散剂和助悬剂，以防止药物聚集或重结晶，并可增加阀门系统的润滑和封闭性能。

因此，混悬型气雾剂的处方设计必须注意提高分散系统的稳定性，主要控制以下几个环节：① 水分一般控制在 0.03%以下，通常控制在 0.005%以下，以免遇水药物微粒聚结；② 药物应该是微粉，一般在 5μm 以下，最大不得超过 10μm；③ 在不影响生理活性的前提下，选用在抛射剂中溶解度最小的药物衍生物，以免在储存过程中药物微晶粒变粗；④ 调节抛射剂与（或）混悬固体的密度，尽量使二者相等；⑤ 添加适当的助悬剂，如失水山梨醇三油酸酯、月桂醇等，增加混悬液的物理稳定性。

（3）乳剂型气雾剂：① 由药物、抛射剂与乳化剂等形成的乳剂型非均相分散体系；② 药物可溶解在水相或油相中，形成 O/W 型或 W/O 型；③ 若药物不溶于水或在水中不稳定时，可将药物溶于甘油、丙二醇类溶剂中；④ 除加抛射剂外，乳化剂的选择很重要，其乳化性能好坏的指标：在振摇时应完全乳化成很细的乳滴，外观白色，较稠厚，至少在 1～2min 内不分离，并能保证抛射剂与药液同时喷出。

2. 气雾剂制备的工艺流程 气雾剂的制备工艺流程如图 12-5：

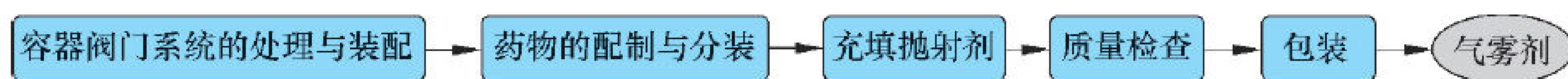


图 12-5 制备气雾剂的工艺流程

（1）容器、阀门系统的处理与装配：① 取洗净烘干的玻璃瓶，预热至 120～130℃，趁热浸入塑料黏浆中，使瓶颈以下黏附一层塑料液，倒置，在 150～170℃烘干 15min，备用；② 再将阀门的各种零件分别处理：橡胶零件用 75%乙醇中浸泡 24h，烘干备用；③ 塑料、尼龙零件洗净后用 95%乙醇中浸泡后低温烘干；④ 不锈钢弹簧用 1%～3%碱液中煮沸 10～30min，常水洗涤数次后用纯化水洗 2～3 次，直至无油腻为止，浸泡在 95%乙醇中备用；⑤ 最后将上述已处理好的零件，按照阀门的结构装配。

（2）药物的配制与分装：① 按处方组成及所要求的气雾剂类型进行配制；② 溶液型气雾剂应制成澄清药液；混悬型气雾剂应将药物微粉化并保持干燥状态；乳剂型气雾剂应制成稳定的乳剂；

③将上述配制好的药液或药物微粉经过质量检查，合格后定量分装在已准备好的容器内，安装阀门，轧紧封帽。

(3) 抛射剂的填充：抛射剂的填充有压灌法和冷灌法 2 种。

1) 冷灌法：药液借助冷却装置冷却至－20℃，抛射剂冷却至沸点以下至少 5℃。先将冷却的药液灌入容器中，随后加入已冷却的抛射剂（也可两者同时进入），立即将阀门装上并轧紧，注意操作必须迅速完成，以减少抛射剂损失。

冷灌法灌装速度快，对阀门无影响，成品压力较稳定，但需致冷设备和低温操作，要求药液低温时抛射剂损失较多，故应用较少。

2) 压灌法：在室温下将配好的药液按处方量分装到耐压容器内，装上阀门系统，轧紧封帽，然后通过压装机将液化的抛射剂定量压入。灌装时，压装机上的针头沿着阀杆外侧或经过阀门进入容器，液化的抛射剂即以自身膨胀压入容器内。

压灌法与冷灌法相比不需要低温操作，抛射剂损耗较少，药液亦不因冷却而结冰，是国内生产中常采用的方法。目前，国外气雾剂的生产主要采用高速旋转压装抛射剂的工艺，产品质量稳定，生产效率大为提高。

四、气雾剂的质量检查

首先对气雾剂的内在质量进行检测评定以确定其是否符合规定要求，如《中国药典》（2010 年版）附录ⅠL 项下规定，吸入气雾剂中所加的附加剂应对呼吸道黏膜和纤毛无刺激性、无毒性，非吸入气雾剂及外用气雾剂中所有附加剂均应对皮肤或黏膜无刺激性；二相气雾剂应为澄清、均匀的溶液；三相气雾剂药物粒度大小应控制在 10μm 以下，其中大多数应为 5μm 左右；气雾剂的容器应能承受气雾剂所需的压力，各组成部件不得与药物或附加剂发生理化作用；除另有规定外气雾剂还需做下列检查，具体检查方法参见《中国药典》（2010 年版）附录ⅠL 项下规定。

1. 安全、漏气检查 安全检查主要进行爆破试验。漏气检查，可用加温后目测确定，必要时用称重方法测定。

2. 每揿主药含量 取供试品 1 瓶，依法操作，平均每揿主药含量应为每揿主药含量标示量的 80%～120%。

3. 雾滴（粒）分布 吸入气雾剂应检查此项。照吸入气雾剂雾滴（粒）分布测定法检查，使用品种项下规定的接收液和测定方法，依法测定。除另有规定外，雾滴（粒）药物量应不少于每揿主药含量标示量的 15%。

4. 喷射速率和喷出总量

(1) 喷射速率：取供试品 4 瓶，依法操作，重复操作 3 次。计算每瓶的平均喷射速率（$g \cdot s^{-1}$），均应符合各品种项下的规定。

(2) 喷出总量：取供试品 4 瓶，依法操作，每瓶喷出量均不得少于其标示装量的 85%。

5. 无菌 用于烧伤、创伤或溃疡用气雾剂按照无菌检法检查，应符合规定。

6. 微生物限度 应符合规定。

五、处方举例

例 12-1： 利多卡因氯己定气雾剂（溶液型气雾剂）

【处方】	利多卡因	20g	醋酸氯己定	5g
	苯扎溴铵	1g	异丙醇	4g

乙醇	70g	纯化水	500g
二甲醚	400g	制成	100 瓶

【制法】 ①将利多卡因加入乙醇中，边加边搅拌至完全溶解；②加入醋酸氯己定和苯扎溴铵，然后加异丙醇，搅拌至溶解，成为药物乙醇溶液；③将该溶液分装于气雾剂容器中，安装阀门，轧紧封帽，充填抛射剂，即得。

【注解】 ①由于二甲醚可燃，若气雾剂中二甲醚的含量过高，气雾剂则具有危险性；②当处方中水与二甲醚的质量比为 5∶4 时，二甲醚的可燃性降到最低，气雾剂就不再具有可燃性，符合安全要求；③纯化水起到防止二甲醚燃烧的作用。

例 12-2：硫酸左旋沙丁胺醇气雾剂（混悬型气雾剂）

【处方】

硫酸左旋沙丁胺醇微粉	0.85g	卵磷脂	0.08g
甘油	30g	二甲醚	150g
四氟乙烷	819.07g	制成	1000g

【制法】 ①将硫酸左旋沙丁胺醇真空干燥后经气流粉碎机粉碎至粒度合格，置干燥器中备用；②用干燥至恒重的无水硫酸钠加入甘油和卵磷脂中脱水不少于 24h；③将处方量的原辅料共同置于密封的配制罐内高速匀质后，分装到耐压容器内；④加盖阀门并密封，充入处方量的二甲醚及四氟乙烷即可。

【注解】 ①四氟乙烷及二甲醚是气雾剂中的抛射剂，同时也是药物的分散介质；②药物粒子必需须微粉化，粒径大小是决定治疗效果的主要原因，也是药物能否达到肺部的重要因素，粒径小于 1μm 进入肺泡后大部分由呼气排出，粒径大于 6μm 则可能刺激咽喉部，因此粒径的最佳范围是 2～5μm；③混悬型气雾剂必须注意提高分散系统的稳定性，水分含量要极低，通常控制在 0.005%以下；④卵磷脂除提高分散系统的稳定性外，还可增加阀门系统的润滑和封闭性；⑤甘油为分散剂，可调节黏度，有利于药物稳定。

第 2 节 喷 雾 剂

一、概述

1. 喷雾剂的概念 喷雾剂（sprays）指含药溶液、乳状液或混悬液填充于特制的装置中，使用时借助手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂。

2. 喷雾剂的分类 喷雾剂按用药途径可分为吸入喷雾剂、非吸入喷雾剂及外用喷雾剂；按分散系统分为溶液型、乳剂型和混悬型；按给药定量与否，喷雾剂还可分为定量喷雾剂和非定量喷雾剂；按使用方法分为单剂量和多剂量喷雾剂。

3. 喷雾剂的特点 ①由于喷雾剂喷射的雾滴粒径较大，一般不适合肺部吸入，多用于口腔、咽喉及鼻黏膜给药，也可用于眼、耳以及皮肤等部位给药；②近年来随着喷雾装置的不断改进，喷雾剂喷射的雾滴粒径亦越来越小，使喷雾剂的应用范围及品种呈不断增多的趋势；③喷雾剂与气雾剂的主要区别是喷雾剂喷射的动力不是抛射剂，不会破坏大气臭氧层，产品成本较低，可作为非吸入用气雾剂的替代形式，因而具有广泛的应用前景。

二、喷雾装置

1. 手动泵雾化给药装置 手动泵给药装置主要由手动泵和容器组成，手动泵系采用手压触动

器产生压力，使喷雾器内所含药液以雾化形式释放的装置。该装置使用方便，仅需很小的触动力即可达到全喷量；适用范围广，可适用于不同大小口径的容器，适用于不同的用途等。

手动泵主要由泵杆、支持体、密封垫、固定杯、弹簧、活塞、泵体、弹簧帽、活动垫及浸入管等基本元件组成。装置中各组成部件均要求应采用无毒、无刺激性、性质稳定、与药物不起作用的材料制成。目前采用的材料多为聚丙烯、聚乙烯、不锈钢弹簧及钢珠。

与手动泵连接的容器有塑料瓶和玻璃瓶两种，手动泵和容器可以通过螺纹口连接，也可以将手动泵封装在容器中，保证手动泵与容器之间的密封配合。

2. 超声波雾化给药装置　超声波雾化给药装置是利用超声波雾化器技术将药液雾化，其原理是来自主电路板的振荡信号被大功率三极管进行能量放大，传递给超声波晶片，超声波晶片把电能转化为超声波能量，超声波能量在常温下能把水溶性药物雾化成 1～5μm 的微小雾粒，以水为介质，利用超声定向压强将水溶性药液喷成雾状，借助内部风机风力，将药液喷入患者气道，再被患者吸入，直接作用于病灶。

其他还有气体压缩式雾化器等喷雾装置，以及将特定的药物制剂与给药系统结合为一个整体的喷雾器等。

三、喷雾剂的质量检查

根据《中国药典》（2010 年版）的附录ⅠL 有关规定：溶液型喷雾剂药液应澄清；乳剂型喷雾剂液滴在液体介质中应分散均匀；混悬型喷雾剂应将药物细粉和附加剂充分混匀，制成稳定的混悬剂，根据需要可加入溶剂、助悬剂、抗氧剂、防腐剂、表面活性剂等附加剂；吸入喷雾剂的雾滴大小应控制在 10μm 以下，其中大多数应控制在 5μm 以下。此外与气雾剂一样还需要检查每瓶总喷次、每喷喷量和每喷主药含量、雾滴（粒）分布、装量差异、装量、无菌及微生物限度等，应符合规定。

四、处方举例

例 12-3：盐酸羟甲唑啉鼻喷雾剂

【处方】	盐酸羟甲唑啉	0.05%	盐酸苯佐卡因	0.02%
	硫柳汞	0.002%	羟丙基纤维素	适量
	磷酸钾	适量	磷酸钠	适量
	氯化钠	适量	纯化水	加至 100ml

【制法】首先将主药和其他辅料溶于水中，滤过澄明后，加入羟丙基纤维素溶解，装手动泵气雾瓶即得。

【注解】①羟丙基纤维素作增黏剂和阻滞剂，延长药效；②磷酸盐作 pH 调节剂，调节至 6.5～7.5；③氯化钠作等渗调节剂，使溶液与血液等渗，减轻对鼻黏膜的刺激；④硫柳汞作防腐剂；⑤苯佐卡因作局部疼痛减轻剂。

第 3 节　粉　雾　剂

一、概述

1. 粉雾剂的概念　粉雾剂（powder aerosols）是由一种或一种以上的微粉化的药物与载体（或无）经特殊的给药装置给药后，药物以干粉形式进入给药部位，发挥全身或局部作用的一种给

药系统。

2. 粉雾剂的分类 粉雾剂按用途可分为吸入粉雾剂、非吸入粉雾剂和外用粉雾剂。其中吸入粉雾剂是粉雾剂中应用最广、品种最多的一种，因而本章重点介绍吸入粉雾剂。

3. 吸入粉雾剂的概念 吸入粉雾剂（power aerosols for inhalation，PI），亦称干粉吸入剂（dry powder inhalers，DPI），系指微粉化药物或与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者主动吸入雾化药物的制剂。吸入粉雾剂按给药部位的不同，可分为经鼻腔用粉雾剂和经口腔用（肺吸入）粉雾剂。

4. 吸入粉雾剂的特点 吸入粉雾剂是在气雾剂的基础上，为克服气雾剂的不足，结合粉体学的知识而发展起来的一种新剂型，具有靶向、高效、速效、毒副作用小等特点。

吸入粉雾剂作为呼吸道黏膜及肺部吸收制剂具有以下优点：① 药物不会被胃肠道消化酶降解；② 无肝脏首过效应；③ 肺部吸收迅速，起效快，可直接进入体循环，达到全身治疗的目的；④ 小分子药物可直接由呼吸道吸入或喷入给药，大分子药物可通过添加促进剂或其他方法促进吸收；⑤ 胃肠道难以吸收的水溶性大的药物也可考虑肺部给药；⑥ 起局部作用的药物，给药剂量明显降低，毒副作用小。其最大优点是不含抛射剂，药物呈粉状，稳定性好，干扰因素少。

目前粉雾剂上市产品一般多为用于治疗哮喘的抗过敏药、支气管解痉药和甾体激素类，如丙酸倍氯米松和色甘酸钠粉雾剂、硫酸沙丁胺醇和异丙托溴铵复方粉雾剂、沙美特罗和丙酸氟替卡松复方粉雾剂等。

吸入粉雾剂在使用时患者的吸气气流是粉末进入体内的唯一动力，故不存在协同困难，降低了药物副作用的发生率，尤其适合老人和儿童使用，而气雾剂吸入给药时，即使经过指导，也约有 30%的患者不能正确使用。此外吸入气雾剂不适合大剂量给药，而有些药物需很大剂量才能起效，如预防哮喘的色甘酸钠需 20mg 才能起效，不适合制成吸入气雾剂，但可制成 DPI。和气雾剂及喷雾剂相比，吸入粉雾剂具有以下特点：① 患者主动吸入药粉，不存在给药协同配合困难；② 无抛射剂，可避免对大气环境的污染和呼吸道刺激；③ 药物可以胶囊或泡囊形式给药，剂量准确，无超剂量给药危险；④ 不含防腐剂及乙醇等溶剂，对病变黏膜无刺激性；⑤ 给药剂量大，尤其适用于多肽和蛋白类药物的给药。

吸入粉雾剂发展至今，除了口腔、肺吸入粉雾剂，鼻用粉雾剂也是一种具有巨大发展潜力的新剂型。随着生物技术和基因工程的发展，使得越来越多的多肽和蛋白类药物用于临床治疗，鼻腔和肺部给药成为多肽类药物的一个重要的非注射给药途径，如起全身治疗作用的粉雾剂—胰岛素粉雾剂现在美国已进入三期临床，但尚未获准上市，其他在研的起全身治疗作用的粉雾剂尚有抗生素（如庆大霉素、多黏菌素）、鲑降钙素、血管升压素、双氢麦角胺、那法瑞林、干扰素、白介素等。

二、吸入粉雾剂的组成

1. 药物与载体和附加剂

（1）药物：吸入粉雾剂的药物必须经过微粉化，药物微粉化的程度是吸入粉雾剂取得成功的关键。药物粒度大小应控制在 10μm 以下，其中大多数应在 5μm 左右。通常采用的粉碎方法有气流粉碎、球磨粉碎、喷雾干燥、超临界粉碎等。

（2）载体和附加剂：药物经微粉化后，微小的粒子具有较高的表面自由能，流动性差，贮存易聚集。因此为了得到具良好流动性和分散性的粉末，使吸入的剂量更加准确，常加入乳糖、木糖醇等载体。载体在吸入粉雾剂中起稀释剂和改善微粉化药物的流动性作用。除载体外，吸入粉

雾剂常加表面活性剂、润滑剂、分散剂、抗静电剂等附加剂，其主要作用是提高粉末流动性。表面活性剂如泊洛沙姆，作为抗静电剂，来消除静电。润滑剂如胶体二氧化硅、硬脂酸镁等，可以改善粉末的流动性和分散性。加入的附加剂的量要严格控制，过多不仅对呼吸道有刺激，而且会产生副作用。

2. 吸入装置　选择合适的吸入装置是吸入粉雾剂取得成功的又一关键。自 1971 年英国的 Bell 研制的第一个干粉吸入装置（Spinhaler）问世以来，粉末吸入装置已由第一代的胶囊型、第二代的泡囊型，发展至第三代的贮库型。理想的吸入装置应具备以下特点：粉体离散性好、给药与肺呼吸肌力量大小无关、100%肺内沉积率、使用简单易被患者接受、多剂量可重复性给药、具明显的剂量指示功能、体积小便于携带、耐潮性能好以及价格低廉等优点，目前还不具备完全满足条件的理想吸入装置。根据吸入装置中干粉的剂量可将其分成单剂量吸入装置和多剂量吸入装置两种类型。

（1）单剂量粉雾剂吸入装置：单剂量粉雾剂吸入装置都需要一个明胶胶囊来贮存药物，所以又称胶囊型吸入装置。该类装置使用时载药胶囊被金属刀片或小针刺破，药物粉末便从胶囊中释放进入给药室中，在气流的作用下进入患者的口腔。

粉末雾化器主要由雾化器的主体、扇叶推进器和口吸器 3 部分组成（图 12-6）。装置内有不锈钢致孔针，使用时将吸纳器夹于中指与拇指之间，先深呼气，然后立即将口吸器进入口中部分置于唇齿间，深吸气并屏气 2～3 秒钟后再缓慢呼气，吸入的空气将被刺破的胶囊中的药粉带出，推进器扇叶扇动气流，将粉末分散成气溶胶后吸入患者呼吸道起治疗作用。如此反复吸粉几次，充分吸入胶囊内粉末，以提高治疗效果。最后应清洁粉末雾化器，并保持干燥状态。此类吸入装置的优点是结构简单、易于清理维护、给药剂量准确可靠，药物被封装在胶囊中，特别适合性质不稳定的药物给药。缺点是患者发病时不能及时装药，且药物的防潮性能取决于胶囊的性质等。

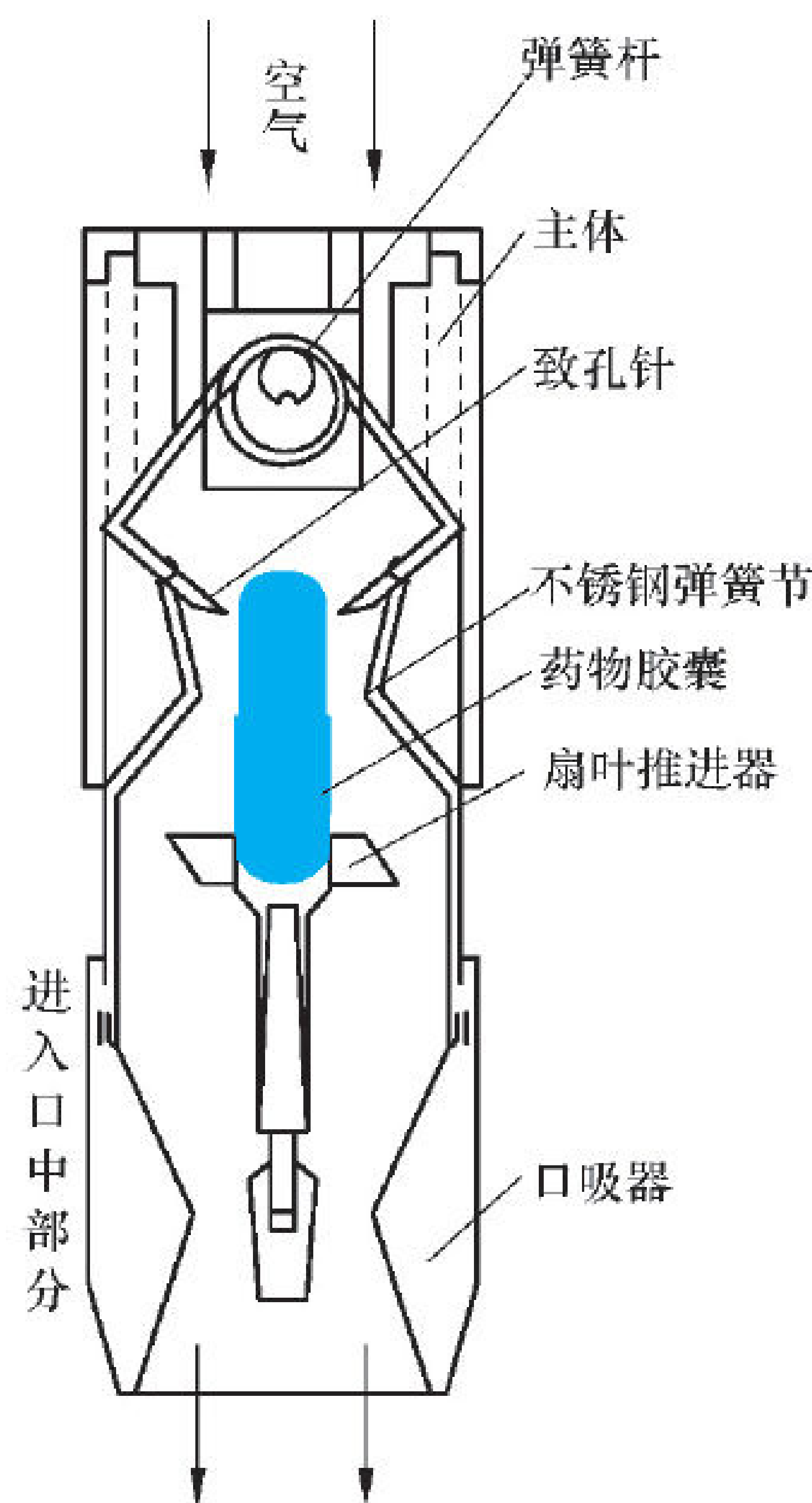


图 12-6　胶囊型粉末雾化器

（2）多剂量吸入装置：根据其贮药方式的不同又可分为泡囊型（如 Diskhaler）和贮库型（如 Turbuhaler、Spiros、Clickhaler 等）2 种。① 泡囊型吸入装置，如碟式吸纳器，是设计精美、使用方便的组合型粉末雾化器，药碟由 4 个或 8 个含药的泡囊组成。刺针刺破泡囊后，由吸嘴吸入药物，转轮可自动转向下一个泡囊。该类装置是胶囊型吸入装置的改进，且包装的防潮性能优于胶囊，但由于铝箔上的泡囊有限，仍无法满足患者长期用药的需要。② Turbuhaler 是真正意义上的多剂量吸入装置，可贮存近 200 个剂量，通过激光打孔的转盘精确定量，其吸纳器部分的内部结构采用了独特的双螺旋通道，气流在局部产生湍流，以利于药物颗粒的分散，增加了小粒子的输出量和肺部沉积药量。当吸入气流为 $60L \cdot min^{-1}$ 时，肺部沉积药量可达 20%以上，适用于 5 岁以上儿童。③ Spiros 干粉吸入器利用了电动机械能，克服普通干粉吸入器在一定程度上给药剂量不均匀的特点。它虽由呼吸致动，但并不依赖于患者的呼吸频率，使用寿命长，可重复利用，装置上还装有可视剂量指示器和电池情况警示器。④ Clickhaler 为呼吸引动式，可释放不同规格的剂量，由患者主动吸入药粉。它采用了许多安全装置，如剂量计数器（dose-counter），以预防因疏忽而造成多剂量的问题。

此外，目前在研的尚有多个新颖的干粉吸入器，如 Flowcaps、Uhrahaler、Novolizer、Maghaler、Twisthaler 等，均为多剂量贮库型干粉吸入器。

三、粉雾剂的质量检查

粉雾剂应置凉暗处贮存，防止吸潮；胶囊型、泡囊型吸入粉雾剂应标明每粒胶囊或泡囊中药物含量，胶囊应置于吸入装置中吸入，而非吞服；多剂量贮库型吸入气雾剂应标明每瓶总吸次及每吸主药含量；吸入粉雾剂中药物粒度大小应控制在 10μm 以下，其中大多数应控制在 5μm 以下；此外还需检查含量均匀度、装量差异、排空率、每瓶总吸次、每吸主药含量、雾滴（粒）分布、微生物限度等，具体检查见《中国药典》（2010 年版）二部附录的有关规定。

四、处方举例

例 12-4： 丙酸氟替卡松粉雾剂

【处方】 丙酸氟替卡松　　50μg　　乳糖　　25mg

【制法】 ① 首先将主药与载体分别微粉化，主药 85%以上粒径应小于 5μg，载体粒径应为 80～150μg；② 然后将二者按处方比例混合均匀，装于泡囊内，用碟式吸入器给药。

【注解】 ① 丙酸氟替卡松用于严重和反复发作的哮喘患者的治疗，由于该粉雾剂主药含量较小，因此与载体混合的均匀性是制备的关键，可采用等量递加的方法混合；② 制备过程中应注意防潮。

学习重点

气雾剂（aerosols）系指药物与适宜的抛射剂封装于具有特制阀门系统的耐压密封容器中，使用时借抛射剂的压力将内容物定量或非定量地喷出的制剂。按分散系统分类可分为溶液型、混悬型及乳剂型 3 类，按相的组成分类可分为二相气雾剂和三相气雾剂，按用途可分为呼吸道吸入用气雾剂、皮肤和黏膜用气雾剂和空间消毒和杀虫用气雾剂。气雾剂常用的抛射剂主要有氢氟烷烃类、二甲醚、碳氢化合物和压缩气体。气雾剂主要由药物和附加剂、抛射剂、阀门系统和耐压容器 4 部分组成，气雾剂常用压灌法和冷压法制备。喷雾剂系指含药溶液、乳状液或混悬液填充于特制的装置中，使用时借助手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂。粉雾剂是由一种或一种以上的微粉化的药物与载体（或无）经特殊的给药装置给药后，药物以干粉形式进入给药部位，发挥全身或局部作用的一种给药系统。

思　考　题

1. 气雾剂的分类、特点和主要组成是什么？
2. 吸入气雾剂肺部吸收有何特点？为什么？其吸收受哪些因素影响？
3. 理想的抛射剂应具备哪些特点？
4. 混悬型气雾剂在处方设计时应主要考虑哪些问题？如何解决？
5. 与气雾剂、喷雾剂相比，粉雾剂的优势在哪里？

（刘红梅）

第13章 中药制剂

学习要求

1. 掌握中药制剂的概念及特点；中药制剂中有效成分常用提取、分离、纯化、浓缩与干燥的方法；中药注射剂目前存在的问题。

2. 熟悉影响中药制剂前处理各工序的因素；常见浸出制剂剂型的概念、特点及制备方法。

3. 了解其他中药剂型的概念、特点。

第1节 中药制剂中有效成分的提取

一、概述

1. 中药与天然药物制剂的概念 中药制剂指在中医药理论指导下，以中医方剂为基础，以中药药材为原料，加工制成符合一定要求和形式，可直接用于预防、保健、治疗的，具有多种剂型的制剂。凡以天然药物为原料制成的各类制剂称为天然药物制剂。需要特别注意的是，中药制剂在处方、制备和使用时必须在中医药理论指导下，并且原料一般都要经过适当的炮制处理形成药材后进行投料。本章主要学习中药制剂的相关内容。

2. 中药制剂的特点 中药制剂历史悠久，我国古代劳动人民在寻找食物及与疾病作斗争的长期实践中发现了药物，并经过许多年代的医疗实践，认识到为了更好的发挥药效和方便使用，将药物进行适当修制加工，进而制成一定的形式，形成了传统的中药制剂剂型，中药制剂具有如下特点：

(1) 处方形成必须以中医药理论为指导：中药制剂处方必须在中医药理论指导下形成，遵循“辨证论治，法随证出，方随法立，剂依方制”的思想而形成了一个有机的治疗体系，具有鲜明的中医药特色。

(2) 制备工艺体现复方药各成分的综合疗效：一般中药复方制剂所表达的整体功效来源于方中各药味，但同时又不同于它们的简单加合。中药制剂大多都要经过适当的浸提，而适当的浸提环境给各药味提供了一个实现处方“增效减毒”等综合疗效的环境。大量现代化学和药理研究结果也科学地解释了采用复方配伍来实现处方综合疗效的合理性。

(3) 药辅合一：中药制剂使用辅料最显著特点就是“药辅合一”，即方中某味药既是药物，同时也起到辅料的作用。如粉性强的中药白芷可在中药片剂或丸剂中兼有稀释剂或崩解剂的作用；

如一般用于滋补剂的蜜丸中使用的蜂蜜，既作为成形的黏合剂，同时也具有一定的滋补作用。因此，在选用中药制剂的辅料时，应充分结合处方各药味特性，特别注重“辅料与药效相结合”，同时也可节约辅料。

（4）临床应用遵循“辨证论治”的基本思想：中药制剂的组方源于“辨证论治”，因此其临床应用也要严格按照“辨证论治”的基本思想来进行。

此外，多数传统中药制剂易于制备成形，也为其传承使用奠定了良好的基础。但同时中药制剂也存在许多问题，如由于原料来源的特殊性引起的质量可控性、批次稳定性较差，中药注射剂存在较大的临床风险等。

二、药材的前处理

中药制剂由于其原料的特殊性，在进行制剂前必须要经过适当的处理。

1. 中药材品种与来源、品质鉴定　我国中药材种类繁多，历代本草收载的中药已达 2000 余种，加上各地民间用药、地方习惯用药，供药用的品种可达 5000 余种。由于历史原因，各地名称不一，同名异物或同物异名现象较多，再加上代用品，存在品种混乱的问题较多，因此，选用的中药材原料必须按照相关法定标准，对其品种与来源进行鉴定。常用鉴定方法包括性状鉴别、显微鉴别和理化鉴别，并检查中药材的纯度、感官评价、含水量、有效成分或总浸出物测定等。

2. 中药材的炮制　主要包括中药材的净选加工、切制，各种传统和现代的加辅料或不加辅料的炮制等操作。中药材的净选加工主要是除去非药用部位、除去泥砂杂质及虫蛀霉变品，以保证投料的准确和药材品质。切制的目的主要是为了便于有效成分的浸出、利于炮制、便于鉴别和贮存等。各种炮制方法详见中药炮制学相关著作。

3. 中药材的粉碎　大多数中药材在提取前需进行适当的粉碎，常用的粉碎方法、原理、设备等详见本书第 5 章第 4 节。

三、影响提取效率的因素

提取过程是指溶剂进入药材细胞组织、溶解其有效成分后变成浸出液的过程，实际就是溶质从总固体向液体转移的传质过程。提取过程可称为浸出，浸出过程可分为 4 个阶段。

（一）浸出过程

1. 浸润与渗透阶段　用溶剂法提取时，当溶剂与药材接触后，先吸附于药材粉粒表面使之润湿称浸润。浸润可使溶剂与药材之间液—固界面张力降低，使溶剂分子更易通过毛细管及细胞间隙渗透进入药材内部浸提成分。因此提取过程必须经过一个浸润、渗透阶段，溶剂若不能润湿药材则无法浸提有效成分。

2. 解吸与溶解阶段　药材中有效成分存在于细胞内，被各种成分及组织所吸附，溶剂的亲和力更大时，有效成分才能解除这种吸附（这一过程即为解吸阶段）而转移至溶剂中（这一过程即为溶解阶段）。

3. 扩散阶段　溶剂溶解有效成分后在细胞内形成高浓度溶液，细胞内外出现浓度差，促进药物由细胞内向细胞外扩散，同时细胞外高浓度区药物也逐渐向低浓度区扩散，这一过程为扩散阶段。浸出成分的扩散速度符合 Fick's 第一扩散定律。

$$\frac{dM}{dt}=-DS\frac{dC}{dx} \tag{13-1}$$

式（13-1）中，$\frac{dM}{dt}$为扩散速度（一定时间物质扩散的量）；dt 为扩散时间；S 为扩散面积；D 为扩散系数；$\frac{dC}{dx}$为浓度梯度；负号表示成分扩散方向与浓度梯度方向相反。上式说明药物的扩散速度与药物的扩散系数、扩散面积、浓度梯度成正比。可通过控制药材粉碎粒度，增加药物扩散面积，调节药材与溶剂逆向运动速度及加大浓度梯度等方法，加快扩散速度。扩散系数由药材本身性质决定，也受浸出条件影响，扩散系数 D 可由下式表示：

$$D = \frac{RT}{N} \cdot \frac{1}{6\pi r \eta} \tag{13-2}$$

式（13-2）中，R 为气体克分子常数；T 为绝对温度；N 为阿伏伽德罗常数；r 为扩散分子半径；η 为黏度。由上式可知，提取温度升高、介质黏度降低，药物的扩散系数加大，有利于提取。

4. 置换阶段 提取时药材粉粒周围有一高浓度区域，纯溶剂或稀溶液不断置换高浓度溶液，直至各处浓度相等，扩散与置换终止，这一过程为置换阶段。

（二）影响提取效率的因素

1. 药材性质

（1）药材粒度：药材粒度主要影响浸提过程的渗透与扩散。通常药材粒度越小，溶剂越易于渗透进入药材内部和有利于药物成分扩散。但实际操作过程中一般要控制适当的药材粒度，因为过细的药材粒度会由于细胞大量破裂，使细胞内的各种成分，包括有效成分和其他无效或杂质类成分都会大量溶出，不仅影响扩散过程，而且容易造成有效成分的吸附损失和后续操作工艺的繁杂，如浸提液滤过困难等。故药材的粒度要根据药材的性质和提取溶剂等因素综合考虑。

（2）药材中所含有效成分：由 Fick's 第一扩散公式可知，单位时间内物质扩散量与扩散物质分子半径成反比，即小分子类成分容易提出。同时药材中药物成分与提取溶剂之间的亲和性有关，符合“相似相溶”规律。

2. 溶剂因素

（1）浓度梯度：系指药材块粒组织内的药物浓度与外周溶液的浓度差，浓度差是浸提过程中渗透或扩散阶段的推动力。增大浓度差的方法主要有更换新溶剂、加强搅拌、采用渗漉或循环式或罐组式动态提取等。

（2）溶剂用量：溶剂用量的增加，可以延长药物成分扩散达到平衡的时间，有利于药物成分的充分扩散，但用量过大会给后续工艺操作带来不便，在实际操作中要平衡溶剂用量和提取次数来优化单次溶剂的用量。

（3）溶剂 pH 和浸提辅助剂：浸提过程中不同 pH 的溶剂适用于不同类别成分的提取。通常酸性溶剂有利于提取生物碱类成分，碱性溶剂有利于提取有机酸及酸性皂苷类成分；另外，一些浸提辅助剂（甘油、表面活性剂等）的加入也有利于药材中特定有效成分的提取。

3. 提取方法与条件

（1）浸提温度：一般大多数药物成分的溶解度随着温度的上升而增大，同时温度越高，扩散系数越大，有利于加速提取，且较高温度可以杀死中药材中大量细菌和霉菌等微生物。但温度升高可能会使药材中热敏性成分或挥发性成分破坏或散失，同时提取出大量无效成分，影响制剂质量和稳定性，给后续操作如过滤和分离、精制等带来困难。因此，提取温度应根据药材中有效成分的性质及结合剂型的要求适当进行控制。

（2）浸提时间：浸提过程的完成（扩散达到平衡）需要一定的时间，整个浸提过程完成的最长

时间应为药物成分扩散达到平衡的时间。时间太短，成分提取不完全。时间太长，影响生产效率，同时会使大量无效或杂质类成分溶出甚至是某些有效成分的水解破坏，因此浸提的时间应适当。

（3）浸提压力：提高浸提压力能加速浸润、渗透的完成，并可能会使药材中部分细胞壁破裂，有利于成分的浸出。

（4）新技术的应用：随着相关科技的迅猛发展，近年来有许多新的技术与方法应用到中药的提取当中，不仅提高了制剂的质量，而且改善了浸提效果，缩短了浸提时间等，如超声提取法、电磁场或电磁振动提取、逆流提取、脉冲提取等。

四、常用的提取方法

常用的提取方法有煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流法、水蒸气蒸馏法、超临界流体提取法等。

1. 煎煮法　煎煮法是主要以水为溶剂，通过加热煮沸来提取药材中成分的方法。

（1）操作：在提取容器中加入中药材和一定量的水浸泡（或不浸泡）适当时间，加热使沸腾至规定时间，分离提取液，另器保存，药渣再煎煮，合并各次滤液即得到提取液。在上述操作过程中的各参数应通过试验研究来确定。

（2）适用性：煎煮法一般以水为溶剂，在较高温度下进行，因此适用于有效成分具有较好的水溶性，且对湿、热均较稳定成分的提取，同时加热能够杀死药材中的微生物，有杀酶保苷作用。但对于热敏性有效成分和含有易于水解成分的药物时则不宜选择。由于水的溶解范围广会导致提取液中含有大量杂质，不利于提取液的后续处理和制剂的成形。煎煮法提取符合中医药用药习惯，成本低、安全性高，因此目前是应用最广泛的提取方法。

（3）设备：煎煮法在小量生产时一般采用敞口倾斜式夹层锅，也有用不锈钢罐的，为了强化提取效果，有时在提取器上加盖，增设搅拌器、泵、加热蛇形管等，为了出药渣方便并装设假底。在大生产中最常用的提取设备是多功能提取罐，该设备是一类可调节压力、温度的密闭间歇式提取设备（兼有蒸馏功能），可进行常压常温、加压高温提取、水提取、乙醇提取、回收药渣中的溶剂等；可自动排出药渣，操作方便，安全可靠，生产效率高。多功能提取罐示意图见图 13-1。

2. 浸渍法　浸渍法是在规定的温度下，将药材（或颗粒）在适量的溶剂中浸泡一定时间以浸提有效成分的方法。

（1）分类：根据提取时的温度要求和提取次数不同分为冷浸法、热浸法和重浸渍法。

1）冷浸法：在室温下的进行浸渍提取的方法。取药材，进行适当的破碎或粉碎处理，置于有盖容器中，加入溶剂，密闭，在室温条件下浸渍适当时间，滤过，将药渣压榨，合并提取液与压榨液。

2）热浸法：操作方法同冷浸法。但通常根据需要控制温度在 40～60℃，温度的提高可加快溶剂的渗透和提高有效成分的溶解度，可以缩短浸渍时间，但溶出的无效成分和杂质也较多。

3）重浸渍法：在室温下的多次浸渍，合并多次浸渍液即得提取液，通常浸渍 2～3 次。此法可有效减少药渣对有效成分的吸附，减少有效成分的损失；但需要消耗较多溶剂，也增加了后续处理的成本。

（2）适用性：浸渍法一般在室温或较低温度下进行提取，适用于药物成分遇热易破坏或挥发的药材、黏性药材、树脂及树胶等无组织结构的药材、新鲜药材、容易膨胀的药材、一般的芳香性药材的提取；贵重细料、含毒性成分的药材及需要制备成高浓度的制剂则不适用。此法属静态提取，浸出成分常常不完全，提取时间较长；提取所用的溶剂常为不同浓度的乙醇，用量较大。

浸渍法是在较低温度下进行的静态提取，提取效果较差，因此浸渍前常进行药材粉碎、浸渍过程中进行搅拌、振摇等辅助措施以改善提取效率。



图 13-1 多功能提取罐示意图

3. 渗漉法

（1）操作：渗漉法是将药材进行适当的粉碎后置渗漉容器中，溶剂连续地从渗漉容器上部加入，溶剂流经药材后浸出药材中有效成分，再从容器下部流出，从而浸出药材有效成分的方法。

（2）适用性：渗漉提取是在室温条件下进行的动态提取，对于成分遇热易破坏或挥发的药材、贵细料药材、含毒性成分的药材、需要配制成高浓度的制剂和药材中低含量有效成分的提取较适宜；对于新鲜药材、容易膨胀的药材及无组织结构的药材则不适用。浸渍法常用溶剂为不同浓度的乙醇，根据操作方法的不同，渗漉法可分为单渗漉法、重渗漉法、加压渗漉法和逆流渗漉法等。

4. 回流法

（1）操作：回流法是采用乙醇等易挥发的有机溶剂提取药材有效成分，溶剂由于受热而挥发，经过冷凝器时被冷凝而重复流回浸出器中，如此循环直至提取完全的方法。

（2）适用性：回流提取法较浸渍和渗漉法节约溶剂用量，但由于浸出液中药物的成分受热时间较长，故只适用于含热稳定的有效成分的提取。

5. 水蒸气蒸馏法

（1）操作：水蒸气蒸馏法系指将含有挥发性成分的药材与水共蒸馏，使挥发性成分随水蒸气一并馏出，经冷凝分取挥发性成分的浸提方法。

（2）原理：根据道尔顿定律，相互不溶解也不产生化学作用的液体混合物的蒸气总压与该温

度下组成混合液体的各个组分的饱和蒸气压之和相等，当混合液体中各个组分的饱和蒸气压之和等于大气压时，混合液体就会沸腾蒸发。由于混合液体的总压大于其中每个组分的蒸气压，所以混合液体的沸点要低于各单个组分自己的沸点。

（3）适用性：水蒸气蒸馏法适用于具有挥发性、能随水蒸气蒸馏而不被破坏、在水中稳定且难溶或不溶于水的有效成分的提取。中药材中的挥发油常采用这种方法进行提取。根据操作可分为共水蒸馏法、通水蒸气蒸馏法和水上蒸馏法。

6. 超临界流体提取法　超临界流体提取法是利用处于临界温度与临界压力以上的流体提取药材有效成分的方法。超临界流体的密度接近于液体，分子间相互作用增大，对成分的溶解度增大，而黏度接近于气体，具有较大的扩散系数，因此传质快，在中药成分的提取中应用日益广泛。由于二氧化碳具有较低的临界温度和适宜的临界压力，故常用二氧化碳作超临界流体。根据被提取成分的极性，可向流体中加入适当的改性剂（夹带剂、携带剂）来扩大有效成分提取的范围，常用的改性剂有甲醇、乙醇等。目前该技术已被广泛应用于萜类、挥发油、黄酮类、生物碱和苯丙素类化合物的提取。

此外，超声波提取法、微波提取法、半仿生提取法等也被广泛应用于中药中单味药材和复方药材的提取研究。

第 2 节　中药提取物的分离与纯化

采用溶剂提取中药材后得到的不是单一成分的提取液，而是可被溶剂溶解的所有成分的混合物，既含药用成分，又含有大量的高分子物质（蛋白质、黏液质、淀粉），也有药渣、泥沙、沉淀等固体微粒杂质，为了去除无效成分或杂质，改善疗效和提高稳定性，减少剂量，同时便于剂型的制备和应用，需要对提取液进行分离与纯化。

一、中药提取物的分离

将固-液非均相体系采用一定的方法分开的过程称为固-液分离。常用的分离方法主要包括沉降分离法、离心分离法、滤过分离法。

1. 沉降分离法　系利用体系中固体物质与液体介质密度的差异，在重力作用下固体物质依靠自身重量自然下沉而与液体分离的方法。沉降分离法完全依靠液体中固体粒子的重量而沉降，因此速度较慢、费时，且沉淀吸附成分较多。适用于体系中固体微粒多而质重的提取液的分离，不适用于固体微粒小、黏度大的提取液的分离。

2. 离心分离法　是在离心机高速旋转所产生的离心力作用下，使药物提取液中固体与液体或两种不相混溶的液体达到分离的方法。离心分离法的动力来源为离心力，可根据要求选择不同的转速产生不同大小的离心力来得到不同的离心效果。

3. 滤过分离法　是借助多孔性介质的筛分作用使中药提取液中的固体粒子被介质截留，与液体分离的操作。滤过药液的澄清度取决于滤过介质孔径的大小，介质孔径的规格也影响滤过的速度。滤过的方法较多，可根据需要进行选择。滤过方式主要包括表层滤过和深层滤过。常用的滤过方法主要有常压滤过、减压滤过、加压滤过和薄膜滤过等。

二、中药提取物的纯化

纯化是采用一定方法尽可能的将药物溶液中无效成分或杂质除去而保留有效成分的操作。目前

常用提取液的纯化方法包括水提醇沉法、醇提水沉法、酸碱法、吸附澄清法和大孔树脂吸附法等。

1. 水提醇沉法 是在水提取液中加入一定量的乙醇，从而达到去除无效成分或杂质的纯化技术。通常药材以水提取，将提取液适当浓缩，加入适量乙醇达到一定含醇量后，静置冷藏，分离去除沉淀即可得到澄清的精制药液，但某些情况下，沉淀可能为需要的有效成分，如多糖的精制一般取其沉淀为用。加入乙醇的量可根据药液中待除去杂质的性质而定。

一般在醇沉时，要对药液进行适度浓缩，适度的浓缩以节约乙醇的用量，但浓缩程度不宜过大，否则加乙醇时容易产生较多沉淀物而吸附或包裹有效成分，通常浓缩的程度为每毫升相当于原药材 1～2g；乙醇的加入方式采用慢加快搅的方式，这样有助于杂质的除去和减少有效成分被沉淀包藏而带来的损失。乙醇加完后，将容器密封以防止乙醇的挥发，于 5～10℃下静置 12～24h。

2. 醇提水沉法 是先将药材以适宜浓度的乙醇提取，再向乙醇提取液中加入适量水以除去杂质的方法。其操作方法与水提醇沉法基本一致，适用于含蛋白质、黏液质、淀粉等杂质较多的药材的提取纯化，乙醇无法将这些杂质提取出来而保留在药渣中，而其他树脂、油脂、色素等杂质可溶于乙醇而被提取出来，将乙醇液回收乙醇后，再加水进行沉淀，上述脂溶性杂质可被完全沉淀而除去。

3. 酸碱法 是通过在提取液中加入适宜的酸或碱来调节体系 pH 至一定范围内，使某些成分溶解或沉淀析出而达到分离目的的方法。如多数的生物碱、有机胺类成分在酸性条件下容易溶解，可以用酸水提取，再将其碱化使碱性成分沉淀析出而得以精制；而黄酮苷、有机酸等酸性成分在碱性水溶液中易于溶解，可在酸性环境中析出，从而达到精制的目的。

4. 吸附澄清法 是在提取液中加入适宜的吸附澄清剂，使不溶性的微粒与其发生聚合、絮凝，经滤过分离而去除无效成分或杂质的方法，主要用于除去提取液中的粗粒子以及淀粉、鞣质、黏液质、蛋白质等大分子杂质，以达到精制和提高成品质量的目的。本法最大优点是成本低，澄清效果与澄清剂的种类有关，此外澄清剂用量、搅拌速度、溶液温度、体系 pH 等也影响精制效果。

5. 大孔树脂吸附法 是利用大孔树脂良好的网状结构和极高的比表面积，从中药提取液中选择性吸附药物成分而达到精制提取液的方法。大孔树脂能够从中药提取液吸附药物成分，是由于其具有的吸附性和筛选性，吸附主要通过表面吸附、表面电性、范德华力或氢键等形式实现；筛选性是由于大孔树脂的多孔结构所决定。

影响大孔吸附树脂分离有效成分的因素主要有型号、结构（包括交联剂）、外观、极性、粒径范围、含水量、湿密度、干密度、比表面积、平均孔径、孔隙率、安全性等。大孔树脂按照孔度、孔径、比表面积、功能基团等分成多种型号，应用时应根据需要加以选择。

大孔树脂用于中药提取液精制的特点：可大大降低固形物的含量，如水煎煮提取固形物含量一般在 30%，水提醇沉一般可达到 15%，而本法所得固形物含量为 2%～5%；产品吸湿性大大改善；生产周期短；可去除重金属污染。

另外，膜滤法、盐析法、萃取法等在药液的纯化中也多有应用。不同纯化方法各有特点，在选择时应根据提取液中有效成分的性质、药效、剂型、生产成本、生产效率、环境保护等因素综合考虑。

第 3 节 中药提取物的浓缩与干燥

一、浓缩

浓缩是采用适当的方法和技术，使溶液中部分溶剂汽化或被分离并清除，以提高提取液的浓

度或使溶液达到饱和而析出溶质的过程。目前浓缩的手段有蒸发浓缩、膜浓缩等，其中蒸发是药液浓缩的主要方法。蒸发是采用加热的方法将药物溶液中的部分溶剂蒸发并去除，达到提高药物溶液浓度的方法。

在实际生产中，提取溶剂经常为水、乙醇和其他有机溶剂，考虑到安全性、环保和生产成本等因素，乙醇和其他有机溶剂一般要进行回收。根据是否收集挥散的溶剂，浓缩又可分为蒸发浓缩和蒸馏浓缩。

（一）蒸发浓缩

蒸发浓缩的过程是通过连续提供足够的热能，促使溶剂克服分子间内聚力而汽化并被除去。不断供给的热能和不断排除所产生的二次蒸气是蒸发浓缩的必备条件。蒸发浓缩操作可在加压、减压、常压下进行。

1. 常压蒸发

（1）操作：常压蒸发是药物溶液在常压下进行蒸发浓缩的方法。在生产过程中常用于水提取液的浓缩，采用的设备多为敞口式可倾倒的蒸发锅；含乙醇或其他有机溶剂的提取液，应采用蒸馏等方法回收蒸发的溶剂。

（2）适用性：常压浓缩（蒸发）浓缩速度慢、时间长，药物成分容易破坏，适用于对热稳定的药液的浓缩。

2. 减压蒸发

（1）操作：减压蒸发是目前应用较为普遍的浓缩方法。通过降低蒸发器内部的压力而形成一定的真空度，以降低提取液沸点的沸腾蒸发操作称为减压浓缩。

（2）适用性：由于压力的降低，降低了提取液的沸点，能使药物溶液在较低的温度下沸腾，从而减少或避免了热敏性药物成分的破坏，适用于热敏性物料的蒸发。

（3）特点：增大传热温度差，使蒸发效率得以提高，同时可以将低压蒸气或废气作为加热源；通过减压可以排除蒸发时所产生的溶剂蒸气，降低冷凝器中二次蒸气的压力；可回收乙醇等有机溶剂；药物溶液沸点的降低，会引起黏度增加，传热系数降低，导致蒸发浓缩所需要的能量增大。

3. 薄膜蒸发

（1）操作：薄膜蒸发是使液体蒸发时形成薄膜增加汽化表面来实现快速蒸发的一种方法。薄膜浓缩通过两种方式实现：一是通过将药液在加热面上快速流过形成薄膜，不仅可以使药液具有较大的表面积，提高热传播的速度、药液受热均匀，同时没有静压强的作用，可以克服过热情况；另一种是药液在加热面上受热后剧烈沸腾，产生大量泡沫，以泡沫的内外表面为蒸发面，大大增加了蒸发面积。薄膜蒸发时药液受热时间短，没有液体静压和过热影响，有效成分不易被破坏；浓缩效率高；可连续操作；可在常压或减压下操作，可回收乙醇等有机溶剂。常用的薄膜蒸发器有升膜式、降膜式、刮板式、离心式等。

（2）升膜式蒸发器

1）操作：药液经预热器预热后从列管蒸发器的底部进入，在蒸气的作用下使药液在上升的过程中被加热而沸腾汽化，产生大量的气泡，以气泡的表面为蒸发面得以快速蒸发，经气液分离器分离蒸气和浓缩液，通过接受器收集浓缩后的药液。升膜式蒸发器示意图见图 13-2。

2）特点：由于列管蒸发器的管束很长，因此适用于含热敏性成分、黏度不大、容易产生泡沫的较大量药液的蒸发，对于高黏度药液及有结晶析出或易结垢的药液则不太适合。

（3）降膜式蒸发器

1）操作：药液从列管蒸发器的顶部进入，在下降过程中药液被加热而沸腾汽化产生大量的泡

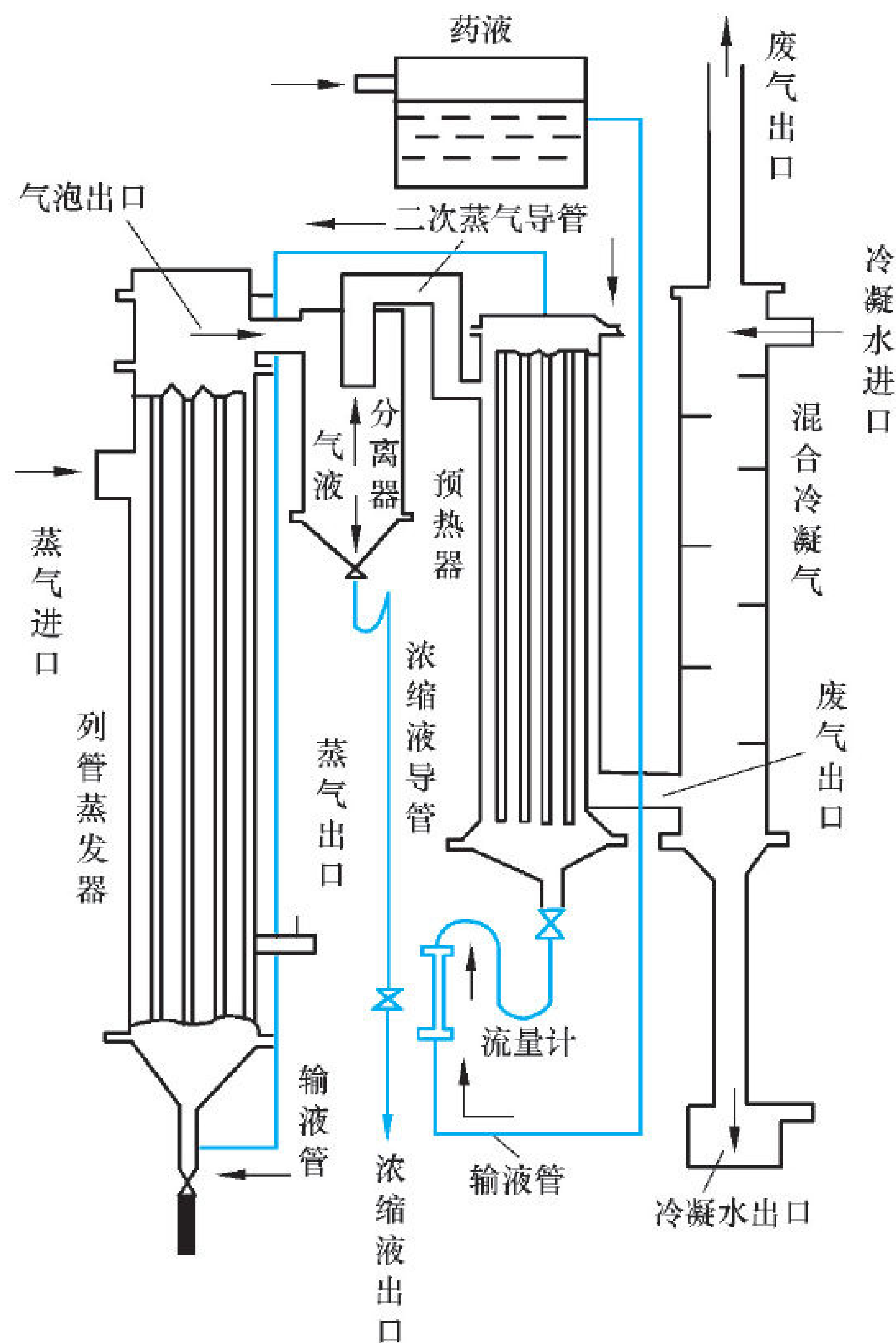


图 13-2　升膜式蒸发器

沫，再以泡沫的表面为蒸发面得以快速蒸发，经气液分离器分离蒸气和浓缩液，通过接受器收集浓缩后的药液。降膜式蒸发器示意图见图 13-3。

2）适用性：由于降膜式蒸发器没有液体静压强作用，传热系数较大，因此比升膜式蒸发器更利于热敏性药液及浓度较高、黏度较大的药液的蒸发；而对于有结晶析出或易结垢的药液不适用。

降膜式蒸发器与升膜式蒸发器的主要不同在于药液进入蒸发器的部位和在列管蒸发器中运动的推动力差异。在实际使用时经常将升膜式和降膜式蒸发器合并在一起使用，提取液先经过升膜管再经过降膜管进行蒸发。

（4）刮板式薄膜蒸发器

1）操作：刮板式薄膜蒸发器是利用一种高速旋转的刮板转子，将药液均匀分布成薄膜进行蒸发的一种高效浓缩设备。提取液从蒸发器上部的进料管、分流盘进入器内，在离心力、重力及刮板的作用下在桶内形成旋转下降的薄膜，在此过程中被蒸发浓缩。刮板式薄膜蒸发器的示意图见图 13-4。

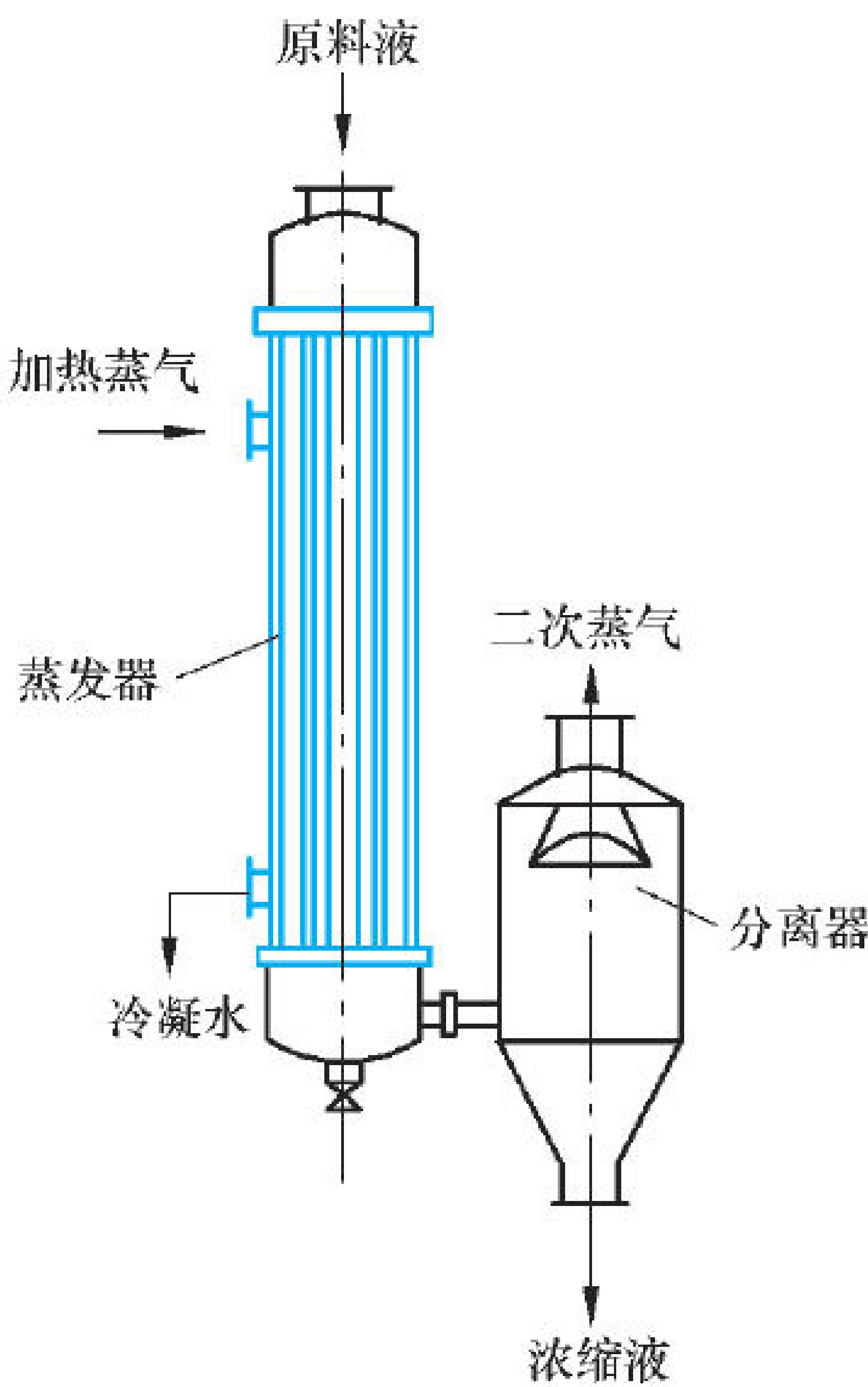


图 13-3　降膜式蒸发器

2）适用性：刮板式薄膜蒸发器中快速旋转的刮板作用提高了传热系数，保证了药液能够均匀在传热面上分布，并降低药液的表观黏度，适用于高黏度、易结垢、热敏性药液的蒸发浓缩，但功率消耗大，结构复杂，蒸发能力小。

（5）离心式薄膜蒸发器

1）操作：离心式薄膜蒸发器是将料液加到锥形盘的传热面中央，借高速旋转的离心力将其分散成厚度为0.05～1mm的薄膜而进行蒸发的设备。从蒸发器的顶部加入药液，在离心力的作用下使药液快速分布成薄膜，药液被加热蒸发后蒸气经分离器排除，浓缩后的药液由接受器收集。离心式薄膜蒸发器的示意图见图13-5。

图13-4　刮板式薄膜蒸发器示意图

1. 器体；2. 刮板；3. 轴；4. 进料分配器；5. 除沫器；6. 气液分离器；7. 二次蒸气出口

图13-5　离心式薄膜蒸发器示意图

1. 凝水管；2. 凝水槽；3. 浓缩液汇集管；4. 出料管；5. 浓缩液出口；6. 清洗水进口；7. 物料进口；8. 分配管；9. 转鼓；10. 二次蒸气出口；11. 蒸气进口

2）适用性：本法综合了离心分离和薄膜蒸发两种原理，具有传热系数高、形成液膜薄、药液受热时间短、浓缩程度大、浓缩过程中不容易生成气泡和结垢、便于清洗等特点，适用于热敏性高的药液。

4. 多效浓缩

（1）原理：多效浓缩是将两个或多个减压蒸发器并联形成的浓缩设备。原理是根据能量守恒定律中低温低压蒸气含有的热能与高温高压蒸气含有的热能相差较小，但气化热较高的原理而设

计的。药液在进入减压蒸发器后，向第一个减压蒸发器提供加热蒸气，药液被加热后沸腾，将产生的二次蒸气通入第二个减压蒸发器中作为加热热源，这样就可以形成两个减压蒸发器并联，称为双效蒸发器。同样可以有三个或多个蒸发器并联形成三效或多效蒸发器。生产中应用较多的是二效或三效浓缩。

（2）特点：多效浓缩由于二次蒸气的反复利用，可节省能源，提高蒸发效率。为了提高传热温差，多效蒸发器一般在真空下操作，使药液在较低的温度下沸腾。多效浓缩器使用过程中应注意真空度的控制，当浓缩进行到一定程度后易产生泡沫，出现跑料现象。为避免造成损失，通常需要通过调温、调压或其他方法消泡；管壁上结垢层要及时清理，从而避免传热效率下降。

（二）膜浓缩

1. 操作 膜浓缩技术是使用具有选择透过性的膜作为分离介质，当膜两侧存在某种推动力（如压力差、浓度差、电位差等）时，提取液中的成分依据滤膜孔径的大小选择性地透过膜，从而实现提取液浓缩的目的。

2. 特点 膜浓缩的特点是常温操作、无相变、热敏性有效成分保存率高，挥发性成分得以保持，设备规模小、能耗低、分离效率高。膜浓缩是一种具有较好发展前景的非热浓缩工艺和技术，是目前中药提取液浓缩研究的热点。

（三）冷冻浓缩

1. 操作 冷冻浓缩是将稀溶液降温直至溶液中的部分水冻结成冰晶，再将冰晶分离出来，从而使得溶液变浓实现浓缩。冷冻浓缩根据结晶方式的不同，分为悬浮结晶冷冻浓缩和渐进冷冻浓缩。

2. 特点 冷冻浓缩在低温下操作，微生物繁殖、溶质的变性及挥发性成分的损失可控制在极低的水平，应用于中药提取液的浓缩有利于保证产品的质量。目前该技术仍存在许多问题有待解决，如装置系统较复杂、投资大、操作成本高。另外如何消除结晶初期由于过冷而形成树枝状冰晶；如何提高冰晶纯度以减少溶质损失；如何增大溶液与传热面的接触面积以提高传热效率；如何促进固液界面的物质传递以提高浓缩效果，都是需要进一步深入研究的。

（四）影响蒸发的因素

蒸发的效率常以蒸发器的生产强度来表示，即单位时间、单位传热面积上所蒸发的溶剂或水量。影响蒸发的因素：

1. 液面上蒸气浓度 蒸发速度与液面上蒸气浓度成反比，如果液面上蒸气浓度过大则不利于水分子的逸出，采用排风或减压设备可减小蒸气浓度。

2. 蒸发面积 由于溶剂的汽化是在液体表面发生的，增加蒸发面积（采用薄膜蒸发），有利于提高传热效率和蒸发效率。随着蒸发时间的延长，液体的表面逐渐变浓而且黏稠，易出现结膜现象，阻止了溶剂的汽化，应加强搅拌，防止结膜。

3. 液体表面的压力 溶剂蒸发量与液体表面的压力成反比。

4. 传热温度差（t_m）的影响 Δt_m是加热蒸气温度与溶液沸点之差。蒸发量与Δt_m成正比，若采用提高加热蒸气压力的方法，可以提高加热蒸气的温度，但温度提高时有效成分损失大。减压浓缩可降低溶剂沸点，是实际生产中提高Δt_m行之有效的方法。

5. 传热系数（K）的影响 提高蒸发效率的另一有效途径就是增加传热系数（K）。提高K值就是减少蒸发过程中各部分的热阻。实际生产中通常要及时除去所产生的溶剂蒸气，防止蒸发器结垢并及时清除垢层，以减少热阻。另外液体静压也影响蒸发，减小液体静压，可以增加蒸发量。

二、干燥

干燥是利用热能或采取其他方式，去除固体药物或膏状药物中的水分或其他溶剂，得到干燥品的操作过程。中药药材或固体制剂在生产过程中均要进行干燥操作，详见本书第 6 章。

第4节 浸出制剂

浸出制剂系指以浸出工艺为主要过程，采用适宜的浸出溶剂和方法浸提药材中有效成分，浸出液经分离、纯化等操作后制成的一类制剂，可供内服或外用。

常用的中药浸出制剂包括汤剂、合剂与口服液、酊剂、流浸膏剂、浸膏剂、煎膏剂等。

一、汤剂

1. 汤剂的概念 汤剂（decoction）系指将中药药材加水煎煮提取，去渣取汁后制得的可供内服与外用的中药液体制剂。

2. 汤剂的特点 可根据中医辨证施治的需要，随证加减处方；发挥多种成分综合作用；液体制剂吸收较快；制法简单，溶剂易得。临床中医处方中汤剂占到50%左右。

3. 汤剂的制备方法 常用煎煮法。

4. 制备汤剂应注意的问题 ①药材煎煮前除品质检查外，还要确定药材的炮制方法、药材的粒径是否与处方要求一致；②根据药材中有效成分的性质决定入药顺序。

5. 处方举例

例 13-1： 旋复代赭汤

【处方】 旋复花 9g　　人参 12g　　代赭石 15g　　炙甘草 5g
　　　　制半夏 9g　　生姜 12g　　大枣 4 枚

【制法】 ①先将代赭石置煎器内，加水 350ml，煎煮 1h；②将旋复花布包，同其余五味药物置煎器内，煎煮 30min，滤取药液；③再加水 250ml，煎煮 20min，滤取药液，合并两次煎液，即得。

【用途】 用于胃虚气逆，痰浊内阻所致的噫气频作，胃脘痞硬，反胃呕恶，口吐涎沫等症。

【注解】 ①旋复花为附绒毛中药，需包煎；②代赭石属矿石类药材，成分不易浸出，需要进行先煎处理；③煎煮提取时考虑到第一次提取药材会吸附一定量的水，第一次加水量宜适当多些。

二、合剂与口服液

1. 合剂的概念 合剂系指药材用水或其他溶剂，采用适宜方法提取，经过适当纯化浓缩处理后制成的口服液体制剂，其中单剂量包装的称为口服液。

2. 合剂的特点 ①保留了处方中药材的多种有效成分，保证了制剂的综合疗效；②吸收快，奏效迅速；③与汤剂比较，其服用量小，口感好，应用方便，易为患者接受；④可加入防腐剂，并经过灭菌处理，密封包装，质量较汤剂稳定；⑤合剂与口服液不能随证加减，故不能完全代替汤剂；⑥生产时对工艺、设备要求较高，如配置时应在洁净避菌的环境中进行，灌装容器应无菌洁净干燥等。

3. 合剂的制备工艺 合剂的一般制备工艺流程为浸提→纯化→浓缩→分装→灭菌→成品。

4. 处方举例

例13-2： 九味羌活口服液

【处方】 羌活150g　防风150g　苍术150g　细辛50g　川芎100g
白芷100g　黄芩100g　甘草100g　地黄100g

【制法】 ①以上九味，白芷粉碎成粗粉，采用渗漉法提取，用70%乙醇作溶剂，浸渍24h后，进行渗漉，收集漉液，备用；②羌活、防风、苍术、细辛、川芎提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；③药渣与余下黄芩等三味加水煎煮3次，每次1h，合并煎液，滤过；④滤液与上述水溶液合并，浓缩至约900ml，加等量乙醇沉淀，取上清液与漉液合并，回收乙醇，浓缩至相对密度为1.10～1.20（70℃）的清膏，加水稀释至800ml，备用；⑤将100g蔗糖用热溶法制成单糖浆，备用；⑥将挥发油加入2ml聚山梨酯80中，再加入少量药液，混匀，然后加入药液、单糖浆以及山梨酸2g，混匀，加纯化水至1000ml；⑦混匀，分装，灭菌，即得。

【用途】 疏风解表，散寒除湿。用于外感风寒挟湿所致的感冒，症见恶寒、发热、无汗、头重而痛、肢体酸痛。

【注解】 ①处方中白芷粉性较强，淀粉类含量较高，主要有效成分为挥发油和香豆素类，采用渗漉法，可保证有效成分的提取，同时避免了煎煮法提取时由于过滤困难所导致的无效成分过多问题；②对部分含挥发油成分的药材采用双提法保证了有效成分的完全提取；③醇沉液和渗漉液回收乙醇后浓缩至相对密度为1.10～1.20时再行稀释，是为了保证其中乙醇尽可能除去；④挥发油采用聚山梨酯80进行增溶，保证了挥发油的均匀分散。

三、酒剂

1. 酒剂的概念　酒剂又名药酒，是药材用蒸馏酒浸提成分所制成的澄清液体制剂。酒剂多供内服，可加糖或蜂蜜矫味和着色。

2. 酒剂的特点　酒剂为含乙醇制剂，因此不易发生霉变，但均需要密封，置阴凉处贮藏。酒剂在贮藏期间允许有少量轻摇易散的沉淀。

3. 酒剂的制备方法　常用冷浸法、热浸法、渗漉法、回流法等。

4. 处方举例

例13-3： 三两半药酒

【处方】 当归100g　炙黄芪100g　牛膝100g　防风50g

【制法】 ①以上4味，粉碎成粗粉，照渗漉法用白酒2400ml与黄酒8000ml的混合液作溶剂，浸渍48h后，缓缓渗漉；②在渗漉液中加入840g蔗糖搅拌溶解后，静置，滤过，即得。

【用途】 益气活血，祛风通络。用于气血不和，感受风寒湿所致的痹病。症见四肢疼痛，筋脉拘挛。

四、酊剂

1. 酊剂的概念　酊剂系指药材用规定浓度的乙醇浸提或溶解而制成的澄清液体药剂。酊剂多数供内服，少数供外用。酊剂不得加糖或蜂蜜矫味和着色。除另有规定外，含有毒剧药品的酊剂，每100毫升应相当于原药物10g，其他药物的酊剂，一般每100毫升相当于原药材20g。

2. 酊剂的制备方法　酊剂除可用浸渍法、渗漉法、回流法等浸提方法制备外，还可用溶解法和稀释法制备。

3. 处方举例

例 13-4： 十滴水

【处方】 樟脑 25g　干姜 25g　大黄 20g　小茴香 10g
肉桂 10g　辣椒 5g　桉油 12.5ml

【制法】 ① 以上 7 味，除樟脑和桉油外，其余干姜等 5 味混合粉碎成粗粉，照渗漉法用加 70%乙醇作溶剂，浸渍 24h 后，进行渗漉；② 收集渗漉液约 750ml，加入樟脑及桉油，搅拌，使其完全溶解；③ 再继续收集渗漉液，使成 1000ml，搅匀，即得。

【用途】 健胃，驱风。用于因中暑引起的头晕，恶心，腹痛，胃肠不适。

五、流浸膏剂与浸膏剂

1. 概念

（1）流浸膏剂的概念：流浸膏剂是药材用适宜的溶剂提取，蒸去部分溶剂调整至规定标准而制成的浸出制剂。

（2）浸膏剂的概念：浸膏剂是药材用适宜的溶剂提取，蒸去全部溶剂呈粉状或膏状者的浸出制剂。浸膏剂根据含水量又可分为干浸膏（含水约 5%）和稠浸膏（含水 15%～20%）。

2. 特点 除另有规定外，流浸膏剂每 1 毫升相当于原药材 1g；浸膏剂每 1 克相当于原药材 2～5g。含有生物碱或有效成分明确的流浸膏剂、浸膏剂，需经过含量测定后，用溶剂或稀释剂调整至规定的规格标准。稠浸膏可用甘油、液状葡萄糖调整含量；干浸膏可用淀粉、乳糖、蔗糖、氧化镁、磷酸钙、药材细粉等调整含量。

流浸膏剂一般至少含 20%以上的乙醇，若以水为溶剂制备的流浸膏剂，通常需要加 20%～25%的乙醇作防腐剂以利于贮存。浸膏剂不含或含极少量溶剂，有效成分较稳定，可久贮。流浸膏剂与浸膏剂除极少数品种可直接供临床应用，大多作为配制其他制剂的原料。

3. 制备方法 多采用渗漉法进行制备，其制备工艺流程：浸渍→渗漉→浓缩→调整含量→成品。

干浸膏制备时，可将浸膏摊铺在涂有或撒布一层药粉的烘盘内，在 80℃以下干燥，制成薄片状物，也可在浸膏中掺入适量原药细粉、药渣粉或淀粉稀释后再干燥。现生产中多采用喷雾干燥法制备干浸膏粉。

4. 处方举例

例 13-5： 当归流浸膏

【处方】 当归（粗粉）1000g　70%乙醇　适量

【制法】 ① 取当归按渗漉法，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 48h，缓缓渗漉，收集初漉液 850ml，另器保存；② 继续渗漉，至渗漉液无色或微黄色为止；③ 收集续漉液，在 60℃以下浓缩至稠膏状，加入初漉液，混匀，用 70%乙醇稀释至 1000ml，静置数天，滤过，即得。

【用途】 养血调经。用于血虚血淤所致的月经不调，痛经。

例 13-6： 刺五加浸膏

【处方】 刺五加（粗粉）　1000g　75%乙醇　适量

【制法】 ① 取刺五加粗粉，加水煎煮两次，每次 3h，合并煎液，滤过，滤液浓缩成浸膏 50g（水浸膏）；② 或加 75%乙醇，回流提取 12h，滤过，滤液回收乙醇至无醇味，浓缩成浸膏 40g（醇浸膏），即得。

【用途】 用于脾肾阳虚，体虚乏力，食欲不振，腰膝酸痛，失眠多梦。

六、煎膏剂

1. 煎膏剂的概念 煎膏剂也称膏滋，系指药材加水煎煮，取煎煮液浓缩，加炼蜜或糖制成的半流体制剂。有的也将加糖的称糖膏，加蜂蜜的称蜜膏。

2. 煎膏剂的特点 煎膏剂的效用以滋补为主，兼有缓和的治疗作用，药性滋润，多用于慢性疾病；煎膏剂制备中经浓缩制成，药物浓度高、体积小、稳定性好，患者便于服用；由于长时间受热，含挥发性成分为主的中药或含热敏性成分的处方不宜制成煎膏剂。

3. 煎膏剂的制备方法 除炼糖外，煎膏剂的制备一般工艺流程：煎煮→浓缩→收膏→分装→成品。

4. 处方举例

例 13-7： 养阴清肺膏

【处方】 地黄 100g　麦冬 60g　玄参 80g　川贝母 40g
白芍 40g　牡丹皮 40g　薄荷 25g　甘草 20g

【制法】 ① 以上 8 味，川贝母用渗漉法，以 70%乙醇作溶剂，浸渍 18h 后，以每分钟1～3ml 的速度缓缓渗漉，待可溶性成分完全漉出，收集渗漉液，回收乙醇；② 牡丹皮与薄荷分别用水蒸气蒸馏，收集蒸馏液，分取挥发性成分，另器保存；③ 药渣与其余地黄等 5 味加水煎煮两次，每次 2h，合并煎液，静置，滤过；④ 滤液与川贝提取液合并，浓缩至适量，加炼蜜 500g，混匀，滤过；⑤ 滤液浓缩至规定的相对密度，放冷，加入上述牡丹皮等挥发性成分，混匀，即得。

【用途】 用于阴虚肺燥，咽喉干痛，干咳少痰，或痰中带血。

【注解】 ① 川贝母含大量淀粉，主要成分为生物碱类成分，采用渗漉法进行浸提既可保证生物碱类成分完全提取，又避免了水提取导致的滤过困难和有效成分被过多吸附；② 牡丹皮与薄荷的挥发性成分在收膏冷却后加入，以避免其因温度过高而损失，要采取适当方式加入以保证药物在煎膏中均匀分散。

第5节 其他中药剂型

一、中药丸剂

1. 中药丸剂的概念 中药丸剂（pills）系指中药细粉或提取物加适宜的黏合剂或其他辅料制成的球形或类球形制剂，主要供内服。中药丸剂是中药传统剂型之一，最早记载于《五十二病方》，在《伤寒杂病论》、《金匮要略》中已有用蜂蜜、糖、淀粉糊等为黏合剂的记载。在《中国药典》(2010 年版）一部收载各类丸剂品种达到了 317 个，占成药相当大的比例，是目前中成药中一个重要的剂型。

2. 中药丸剂的特点 ① 传统丸剂作用迟缓，一般多用于慢性病的治疗，如传统水丸、蜜丸、糊丸、蜡丸；② 某些新型丸剂可用于急救，发挥速效作用，如滴丸；③ 有些丸剂可借助特殊赋形剂以缓和药物的毒性和刺激性；④ 但传统丸剂也存在服用量大，小儿不易吞服，水丸崩解时限难以控制等缺点。

3. 中药丸剂的分类 中药丸剂根据赋形剂种类不同分为水丸、蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、糊丸、蜡丸、滴丸。根据制法不同分为泛制丸、塑制丸、滴制丸。

4. 中药丸剂的制备方法

（1）泛制法：在转动的适宜容器或机械中，将药材细粉与赋形剂交替润湿、撒布、不断翻滚，丸剂逐渐增大的一种制丸方法。主要用于水丸、水蜜丸、糊丸、浓缩丸和微丸的制备。

（2）塑制法：药材细粉加适宜的黏合剂，混合均匀，制成软硬适宜、可塑性较大的丸块，再依次制丸条、分粒、搓圆而成丸粒的一种制丸方法。主要用于蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、糊丸、蜡丸的制备。

（3）滴制法：药材或药材中提取的有效成分或化学物质与水溶性或非水溶性基质制成溶液或混悬液，滴入一种与之不相混溶的液体冷凝剂中，冷凝而成丸粒的一种制丸方法。主要用于滴丸剂的制备。

5. 主要中药丸剂概述

（1）水丸

1）水丸的概念：水丸指药材细粉以水（或用黄酒、醋、稀药汁、糖液等）为黏合剂制成的丸剂。主要用于解表剂、清热剂及消导剂制丸。

2）水丸的制备：采用泛制法制备，工艺流程为：原料准备→起模→成形→盖面→干燥→选丸→质检→包装。

3）处方举例

例 13-8：防风通圣丸

【处方】防风 50g　荆芥穗 25g　薄荷 50g　麻黄 50g　大黄 50g
芒硝 50g　栀子 25g　滑石 300g　桔梗 100g　石膏 100g
川芎 50g　当归 50g　白芍 50g　黄芩 100g　连翘 50g
甘草 200g　白术（炒）25g

【制法】①以上 17 味，除芒硝、滑石外，其余防风等 15 味粉碎成细粉，过筛，混匀；②芒硝加水溶解，滤过；③将滑石粉碎成极细粉；④取上述粉末，用芒硝滤液泛丸，干燥，用滑石粉包衣，打光，干燥，即得。

【用途】用于外寒内热，表里俱实，恶寒壮热，头痛咽干等。

【注解】①本方源于金代刘完素《宣明论方》中防风通圣散；②芒硝极易溶于水，以其水溶液泛丸，既能赋之成形，又能起到治疗作用；③采用滑石粉包衣可节约辅料，又可防止薄荷中易升华成分的散失；④包衣前丸粒应充分干燥，包衣时撒粉用量要均匀、黏合剂浓度要适当。

（2）蜜丸

1）蜜丸的概念：蜜丸系指药材细粉以蜂蜜为黏合剂制成的丸剂。以蜂蜜为赋形剂，使药物在胃肠道中逐渐溶散释药，具有作用迟缓、持久的特点，临床上多用于镇咳祛痰、补中益气、慢性病和滋补类方剂。

2）蜜丸的制备：蜜丸的传统制法一般采用塑制法，多采用手工制备。其工艺流程：物料准备→制丸块→制丸条→分粒→搓圆→干燥→质检→包装。现大生产中多采用机器制丸，主要有光电自控制丸机、中药自动制丸机，自动化程度高，减少了制备过程中的污染。

3）处方举例

例 13-9：麻仁丸

【处方】火麻仁 220g　苦杏仁 100g　大黄 200g
枳实（炒）200g　姜厚朴 100g　炒白芍 200g

【制法】①以上 6 味，除火麻仁、苦杏仁外，其余大黄等 4 味粉碎成细粉；②再与火麻仁、

苦杏仁掺研成细粉，过筛，混匀；③每100克粉末加炼蜜90～110g制成大蜜丸或小蜜丸，即得。

【用途】 用于肠热津亏所致的便秘。

【注解】 ①火麻仁、苦杏仁含大量脂肪油，不易粉碎，需串油粉碎；②本方药粉黏性适中，选择炼蜜（中蜜）即可制丸。

（3）浓缩丸

1）浓缩丸的概念：浓缩丸指药材或部分药材提取浓缩后，与适宜的辅料或其余药材细粉，以水、蜂蜜或蜂蜜水为黏合剂制成的丸剂。根据黏合剂的不同，分为浓缩水丸、浓缩蜜丸和浓缩水蜜丸。浓缩丸经提取浓缩后体积减小，服用、携带及贮藏均方便。

2）浓缩丸的制备方法：有泛制法和塑制法。浓缩丸成丸后应及时在80℃以下干燥，含挥发性成分或淀粉较多的丸剂应在60℃以下干燥，不宜加热者采用其他方法干燥。干燥后打光，可保证质量。

3）浓缩丸制备的关键：在于合理地对处方药物进行处理，应根据处方的功能主治和药材性质确定，一般质地坚硬、黏性大、体积大、富含纤维的药材宜提取制膏；而贵重药材、体积小、淀粉多的药材，宜粉碎成细粉。

（4）糊丸

1）糊丸的概念：糊丸系指药材细粉以米粉糊或面糊等为黏合剂制成的丸剂。糊丸溶散迟缓，释药缓慢，可延长药效；同时能减少药物对胃肠道的刺激，适宜于含有毒性或刺激性较强的药物制丸。

2）糊丸的制备：糊丸可采用泛制法、塑制法进行制备。

（5）蜡丸

1）蜡丸的概念：蜡丸系指药材细粉以蜂蜡为黏合剂制成的丸剂。蜂蜡主要成分极性小，不溶于水，制成丸剂后在体内释放药物极慢，可延长药效，并能防止药物中毒或对胃肠道的强烈刺激。

2）蜡丸的制备：蜡丸常采用塑制法制备。目前临床蜡丸品种不多，主要原因是无法控制其释放药物的速率。

二、中药片剂

中药片剂系指药材提取物、药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜的辅料混匀压制或用其他适宜方法制成的圆片状或异形片状的剂型。根据原料性质分为提纯片、浸膏片、半浸膏片和全粉片。

中药片剂的制法有颗粒压片法和直接压片法两大类，以颗粒压片法应用最多。颗粒压片法根据主药性质及制备颗粒的工艺，又可分为湿颗粒法和干颗粒法两种，由于中药片剂原料的特性，又以前者应用最广。

湿法制颗粒压片适用于不能直接压片，且遇湿、热稳定的药物制备。

三、中药注射剂

1. 概述 注射剂俗称针剂，系指中药药材经提取、纯化后制成的供注入体内的溶液、乳状液及供临用前配制成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂。注射剂由药物、附加剂、溶剂和特制的容器组成，并需要在配制过程中经过灭菌处理或采用无菌操作等工艺，以防止变质与污染微生物和热原的一种剂型。

中药注射剂已有60多年应用历史，最早的是1940年试制成功的柴胡注射液。在20世纪60年代研制出抗601注射液、茵栀黄注射液、板蓝根注射液等20多个品种应用于临床。目前适用于

中医急症治疗的中成药中，注射剂已经占有相当大的比重。中药注射剂由于其原料品种、产地、成分本身的复杂性，中药注射剂的组分、剂量的特殊性及制备工艺、分析技术的限制等原因，其在生产、使用过程中尚存在一些问题。

2. 澄明度问题 中药注射剂往往在灭菌后或在贮藏过程中产生浑浊、沉淀或乳光等现象。产生的原因及解决办法如下：

（1）去除杂质：注射液中常因鞣质、淀粉、树胶、果胶、黏液质、蛋白质、树脂、色素等高分子化合物未能被充分除去，当温度、pH 等因素改变后，胶体老化而呈现浑浊或沉淀。因此，必须根据主成分性质，采取合适的提取纯化办法和操作工艺去杂和制备中药注射剂。

（2）热处理冷藏：药液中所含高分子杂质呈胶体分散，具有热力学及动力学不稳定性，致使中药注射液在加热灭菌时及放置过程中，会因胶粒凝结而产生浑浊或沉淀。可在注射液灌封前，采用流通蒸气 100℃或热压处理 30min，再冷藏放置一定时间，加速胶体杂质的凝结，除去沉淀后再灌封的热处理冷藏法，提高注射液的澄明度。

（3）调节药液适宜的 pH：药液的 pH 与注射液澄明度关系密切，若 pH 不适当，则易产生沉淀。

（4）合理选用增溶剂、助溶剂与助滤剂：有些注射液由于其有效成分在水中溶解度不大，在灭菌和放置过程中也可能部分析出。加入适宜的增溶剂或助溶剂等可使其澄明度有所改善，加助滤剂亦可有助于消除乳光。

（5）采用超滤技术：超滤能够除去药液中大分子杂质而保留小分子有效成分，根据一般有效成分的分子量，目前多采用 1 万～3 万分子量的超滤膜进行超滤处理，可显著改善注射液的澄明度，且有效成分较其他方法保存率高。

3. 刺激性问题 引起中药注射剂在使用过程中产生刺激性可能的原因有以下几个方面：

（1）有效成分本身具有刺激性：注射液中某些成分，如黄芩中的黄芩素、大蒜中的大蒜素及药材中的挥发油等都可产生局部刺激作用而引起疼痛。应在不影响疗效的前提下，采用降低药物浓度、调节 pH、添加止痛剂等方法来解决。

（2）杂质的影响：当药液中杂质未除尽，或含有较多鞣质时，可使注射局部产生硬结（形成鞣酸蛋白）、肿痛、压迫痛和牵引痛而产生刺激性，应通过适当工艺除去相关杂质。

（3）药液渗透压及 pH：渗透压调节不当、pH 过高或过低都可刺激局部，引起疼痛，应注意调节。

4. 疗效问题 中药注射剂的疗效不稳定，往往使临床治疗效果受到影响。影响中药注射剂疗效的因素，除原药材的质量差异外，组方的配伍、用药剂量、提取精制方法的合理性都会影响到制剂的疗效。

（1）原料质量的控制：中药原料来源、产地、采收、加工炮制等方面差异较大，直接导致成品中有效成分的含量不同，应从控制原料开始保证批次之间的一致性。

（2）调整剂量优化工艺：由于制备工艺的原因和注射剂剂型特点，一般用药量较小，导致临床疗效不明显，应尽可能采用新技术、新方法提高有效成分含量，保证临床疗效的发挥。

（3）提高成分的溶解度：有些中药有效成分的溶解度较小，不能达到有效治疗浓度，可以通过增溶、助溶或其他增加溶解度的方法来提高有效成分的溶解度，满足临床治疗的需要。

5. 质量标准问题 中药注射剂除有效成分明确可以通过定性、定量控制其质量外，多数中药注射剂缺乏能全面控制内在质量的控制指标。目前逐步广泛应用的指纹图谱技术可在一定程度上改善中药注射剂的质量控制问题。

四、其他中药剂型

在祖国传统中医药发展的历史长河中，中药剂型除了前面介绍的几种常见剂型外，尚有其他一

些剂型仍然在传统中药制剂中占据重要的地位。现将其中颇具特色的一些剂型列举如下（表 13-1）：

表 13-1　其他中药剂型含义和特点

剂型	含　　义	特　　点
黑膏药	中药、植物油与红丹炼制成膏料，摊涂于裱褙材料上制成供皮肤贴敷的外用制剂	一种古老的剂型，在中医外科、伤科和民间广泛应用，疗效确切、作用持久、使用方便、价格低廉、但制备过程比较复杂、工时较长
丹药	用汞及某些矿物药，在高温条件下经烧炼制成的不同结晶状的无机化合物	具有拔脓去腐、生肌燥湿、杀虫功效，用于中医外科治疗疮疖、痈疽、疔、瘘、骨髓炎等；用量少、用法多样，药效确切；毒性较大，不可内服
烟剂	利用药物或药物提取物，掺入烟丝中，卷制成香烟形状供点燃吸入用的剂型	为传统气体制剂，应用历史悠久，制备方法简单、使用方便，药物多含挥发性成分，主要作用于呼吸系统，起局部或全身治疗作用
锭剂	药物细粉与适量黏合剂（糯米糊、蜂蜜或黏性药物）制成规定形状的固体剂型	根据医疗用途不同形状各异，可内服或外用；内服时可吞服或研细后加水、黄酒化服，外用多研细后用醋调敷
钉剂	药物细粉加糯米粉混匀后加水、加热制成软材，经分剂量，搓制成细长而两端尖锐如钉的外用固体剂型	主要含有腐蚀性药物或有毒药物，具一定的缓释作用，用法类似于栓剂，最初用于治疗内痔，现也有用于颈淋巴结核、骨髓炎及疮疡
线剂	将丝线或棉线置药液中浸煮，经干燥制成的外用制剂	利用含有药物的轻微腐蚀作用和药线的机械紧扎作用治疗痔疮；也可辅以药膏用于毛细血管瘤的治疗等，制备简单、应用方便
条剂	将药物细粉或药膏黏附在桑皮纸捻成的细条上的一种外用制剂	主要应用于中医外科。用时插入疮口或瘘管内，起引流、拔毒、去腐生肌与敛口的作用。具有一定韧性可适应不同状况的创面，制备简单，使用方便
灸剂	将艾叶捣、碾成绒状，或另加其他药料捻制成卷烟状或其他形状，供薰灼穴位或其他患部的外用药剂	灸剂利用某些易燃物质，在人体穴位上或患处近距离燃烧熏烤，借助燃烧产生的温热刺激及药物的局部透皮吸收，兼有烟气中药物的呼吸道吸入，达到预防和治疗疾病的目的
熨剂	指煅制铁砂与药汁、米醋搅拌、晒干而制成的外用固体制剂	利用铁屑与醋酸发生化学放热反应产生的热刺激及药物蒸气透入熨帖患部达到宣通经络、驱风散寒的治疗目的，熨剂主要用铁砂，并配合一些治风寒湿痹的药物，制法简便，价廉，易于保存，无其他副作用
棒剂	指将药物制成小棒状的外用固体剂型	直接用于皮肤或黏膜上，起腐蚀、收敛等治疗作用，常用于眼科。也有不少用于牙周袋内，如以明胶和硬脂酸为赋形剂制成的替硝唑棒剂，插入牙周袋内，可以延缓药物的释放、延长作用时间、减少给药次数、减轻不良反应等

学习重点

中药制剂指在中医药理论指导下，以中医方剂为基础，以中药材为原料，加工制成符合一定要求和形式，可直接用于预防、保健、治疗的具有多种剂型的制剂。中药制剂源于实践，并随着中医药理论的不断发展完善而不断向前发展。常用的提取方法有煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流法、水蒸气蒸馏法、超临界流体提取法等。常用的分离方法主要包括沉降分离法、离心分离法、滤过分离法。常用提取液的纯化方法包括水提醇沉法、醇提水沉法、酸碱法、吸附澄清法和大孔树脂吸附法等。根据是否收集挥散的溶剂，浓缩又可分为蒸发浓缩和蒸馏

浓缩。常用的中药浸出制剂包括汤剂、合剂与口服液、酊剂、流浸膏剂、浸膏剂、煎膏剂等。中药丸剂（pills）系指中药细粉或提取物加适宜的黏合剂或其他辅料制成的球形或类球形制剂，主要供内服。中药丸剂根据赋形剂种类不同分为水丸、蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、糊丸、蜡丸、滴丸。根据制法不同分为泛制丸、塑制丸、滴制丸。

思 考 题

1. 中药制剂与化学药物制剂制备工艺有何不同?
2. 在选择中药剂型时应考虑哪些方面的因素?
3. 中药制剂的前处理一般包括哪些工序?
4. 如何更加客观地控制中药制剂的内在质量?

（史亚军）

第14章 缓释与控释制剂

学习要求

1. 掌握缓释、控释制剂的概念、特点、制备原理与技术、常用辅料。掌握缓释、控释制剂对药物的有关要求。掌握口服结肠定位释药系统的原理、类型。掌握渗透泵片剂的组成与释药机制。

2. 熟悉缓、控释制剂的体内外评价。熟悉肠溶包衣制剂常用的辅料。

3. 了解骨架小丸、包衣小丸的制备技术及其影响因素。了解植入剂的特点、类型与常用的辅料。

第1节 概　述

一、概述

减缓药物从制剂中的释放速率，降低药物在机体内吸收速率的制剂学方法称为缓控释化（sustained or controlled-release），为延效设计的制剂称为长效制剂（long-action preparations），又称为缓释、控释制剂。

1. 缓释制剂的概念　缓释制剂（sustained-release preparations）指在规定释放介质中，按要求缓慢、非恒速释放药物，与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者顺应性的制剂。

2. 控释制剂的概念　控释制剂（controlled-release preparations）指在规定释放介质中，按要求缓慢恒速或接近恒速释放药物，与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或给药频率比普通制剂有所减少，血药浓度比缓释制剂更加平稳，且能显著增加患者顺应性的制剂。

缓释与控释的主要区别在于缓释制剂是按时间变化先多后少的非恒速释放，而控释制剂是按零级速率规律释放，即其释药是不受时间影响的恒速释放，可以得到更为平稳的血药浓度，“峰谷”波动更小，直至基本吸收完全。

3. 缓释、控释制剂的发展　在医药领域的应用，早在800年前祖国医学就有记载：丸者缓也，舒缓而治之。丸剂中，尤其是蜜丸和蜡丸，因含大量的辅料使其释药缓和而持久，作为最早的一种长效制剂，为缓释、控释制剂的发展奠定了一定的理论基础。化学药物缓释制剂的应用始于20世纪40年代，随着高分子化学的发展，出现了越来越丰富的缓释阻滞材料，缓释制剂得到了迅速开发和利用。起初对其缺乏定量的考察方法，随着生物药学和现代分析仪器的应用，20世

纪 70 年代以后有了一些理论指导，例如 Higuchi 释药公式，由此逐渐发展了控释给药体系（control release drug delivery system），又称控释制剂。

4. 缓释、控释制剂的特点 与普通口服制剂相比，缓、控释制剂主要有以下特点：

（1）减少服药次数：对半衰期短的药物或者需要频繁给药的药物，可以减少服药次数，但起效速度不比常规制剂慢。缓释制剂的处方中，一般包括速释与缓释两部分药物。速释部分能很快地释放、吸收，迅速达到有效血药浓度，缓释部分能在较长时间内缓慢释放、吸收，从而使药物维持有效的血药浓度，尤其是对半衰期短的或者需要频繁给药的药物，可以大大减少服药次数，提高患者服药的顺应性。特别适用于需要长期服药的慢性疾病患者，如心血管疾病、心绞痛、高血压、哮喘等。

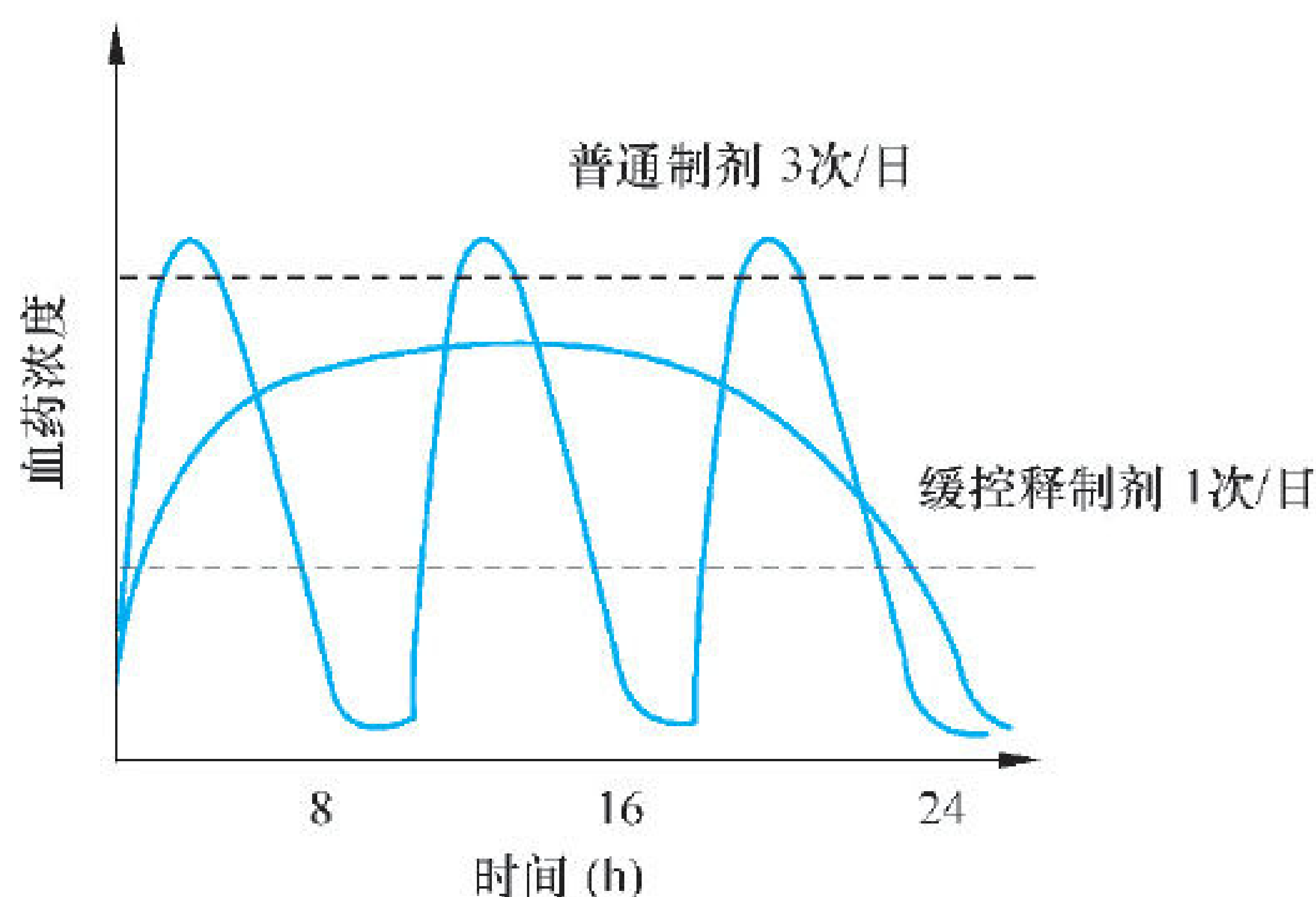


图 14-1　普通制剂与缓控释制剂的药-时曲线

（2）使血药浓度平稳：一般制剂为了维持有效的血药浓度，必须多次给药，药物浓度在体内起伏较大，形成峰谷现象。血药浓度高时，有可能产生毒副作用；血药浓度低时，可能达不到治疗作用。缓、控释制剂则可保持平稳而有效的血药浓度，避免这种峰谷现象，从而降低药物的毒副作用，见图 14-1。

（3）可减少用药的总剂量：因缓释、控释制剂延缓了药物的释放，故降低了吸收速率，可用最小剂量达到药物吸收的最佳效果，从而实现最大疗效。

（4）缓释、控释制剂的缺点：① 在临床应用中对剂量调节的灵活性降低，如果遇到某种特殊情况（如出现较大副作用），往往不能立刻停止治疗。有些国家增加缓释制剂品种的规格，可缓解这种缺点，如硝苯地平有 20mg、30mg、40mg、60mg 等规格；② 缓、控释制剂往往是基于健康人群的平均动力学参数而设计，当药物在疾病状态的体内动力学特性有所改变时，不能灵活调节给药方案；③ 制备缓释、控释制剂所涉及的设备和工艺费用较常规制剂昂贵。

二、口服缓释与控释制剂的设计

（一）药物的选择

药物剂型的选择应充分考虑药物临床应用要求、药物理化特性及药物动力学性质。并非所有的药物均能制备成缓释、控释制剂。制成缓释、控释制剂的药物一般应符合下列条件：

1. 有适当的药物半衰期 半衰期在 2～8h 的药物，适合制成缓释、控释制剂，半衰期很短（如小于 1h）或很长（如大于 12h）的药物均不宜制成缓释、控释制剂。半衰期很短，说明药物在体内消除很迅速，只有大幅度地增加药物剂量，才能达到缓释、控释目的，这给服用和制备带来很大不便；半衰期很长，说明药物本身已具有足够长的作用时间，没有必要制成缓释、控释制剂。

2. 药物 pKa、解离度和水溶性符合要求 由于大多数药物是弱酸或弱碱，而非解离型的药物容易通过脂质生物膜，因此了解药物的 pKa 和吸收环境（特别是消化道的 pH 改变）之间的关系很重要。由于药物制剂在胃肠道的释药受其溶出的限制，所以溶解度很小的药物（$<0.01mg \cdot ml^{-1}$）本身具有内在的缓释作用。设计缓释制剂时，对药物溶解度要求的下限一般为 $0.1mg \cdot ml^{-1}$。

3. 药物在胃肠道的稳定性良好 口服给药的药物要同时经受酸、碱的水解和酶降解作用，而且要在胃肠道中停留较长时间，如果药物在胃肠液中不稳定，则不适合制成缓释、控释制剂。

4. 血药浓度与药理作用存在相关性 血药浓度与药理作用之间没有相关性的药物，将在缓释、控释制剂的设计和试验中造成麻烦，将无法通过试验证明其在体内是否长效。

5. 有合适的给药剂量 普通制剂若单服剂量很大（如＞1.0g），制成缓释、控释制剂后要维持一定的血药浓度，剂量必然要更大，给服用和制备带来不便。另外，剂量需要精密调节的药物，一般也不宜制成缓释、控释制剂。

6. 有合适的药理作用与胃肠道吸收 药效剧烈的药物如果制剂设计和制备工艺不周密，释药太快，有可能使患者中毒；吸收无规律或吸收太差的药物制成缓释、控释制剂后，有可能药物还没完全释放，制剂已离开吸收部位；在特定部位主动吸收的制剂因受吸收部位的局限，一般也不宜制成缓释、控释制剂；在吸收前有代谢作用的药物因在吸收前容易被代谢掉，不宜制成缓释、控释制剂。

适于制备缓释、控释制剂的药物有心率失常药、降压药、抗组胺药、支气管扩张药、抗哮喘药、解热镇痛药、抗溃疡药、铁盐、氯化钾等。

7. 其他 有些药物在治疗过程中，需要使血药浓度出现峰谷现象，如青霉素等抗生素类药物，由于其抗菌效果依赖于峰浓度，加之容易产生耐药性，一般不宜制成缓释、控释制剂。

（二）药物缓释和控释的原理

缓释、控释制剂的释药原理主要有溶出、扩散、溶蚀、渗透压或离子交换机制等。药物采用疏水或脂质类载体材料，制成的固体分散体均具有缓释作用，此时，载体材料形成网状骨架结构，药物以分子或微晶状态分散于骨架内，称为骨架型。此外，缓释、控释制剂也可以是药库型，即在膜内贮存药物，药物通过膜缓慢扩散。骨架型和药库型两种类型的释放机制不相同。

1. 溶出原理 由于药物的释放受溶出速度的限制，溶出速度慢的药物显示出缓释的性质。根据 Noyes-Whitney 溶出速度公式，通过减小药物的溶解度，增大药物的粒径，可以降低药物的溶出速度，达到长效作用。具体方法有下列几种：

（1）制成溶解度小的盐或酯：例如青霉素普鲁卡因盐的药效比青霉素钾（钠）盐显著延长。醇类药物经酯化后水溶性减小，药效延长，如睾丸素丙酸酯、环戊丙酸酯等，一般以油注射液供肌内注射，药物由油相扩散至水相（液体），然后水解为母体药物而产生治疗作用，药效约延长2～3倍。

（2）与高分子化合物生成难溶性复盐：鞣酸与生物碱类药物可形成难溶性盐，例如 *N*-甲基阿托品鞣酸盐、丙咪嗪鞣酸盐，其药效比母体药物显著延长，鞣酸与血管升压素形成复合物的油注射液（混悬液），治疗尿崩症的药效长达36～48h。海藻酸与毛果芸香碱形成的盐在眼用膜剂中的药效比毛果芸香碱盐酸盐显著延长。胰岛素注射液每日需注射4次，与鱼精蛋白结合成溶解度小的鱼精蛋白胰岛素，再加入锌盐形成鱼精蛋白锌胰岛素，药效可维持18～24h或更长。

（3）控制粒子大小：减小药物的表面积，可减慢药物的溶出速度，故增加难溶性药物的颗粒直径可减慢其吸收。例如超慢性胰岛素中所含胰岛素锌晶粒较大（大部分超过10μm），故作用可长达三十余小时；含晶粒较小（不超过2μm）的半慢性胰岛素锌，作用时间则为12～14h。

2. 扩散原理 受扩散控制的缓释、控释制剂，药物要先溶解成溶液，再缓慢扩散到给药系统外进入体液，其释药速率受扩散速率限制。

（1）通过包衣膜扩散：通过包衣膜控制的缓释、控释制剂有水不溶性膜或含水性孔道的膜两类。

1）水不溶性膜：此释药机制是假设聚合物包衣膜是一连续的不溶于水的均匀相，增塑剂和其他辅料皆均匀地分布在此相中。包衣膜上交联的聚合物链间存在分子大小的孔隙，药物分子经溶

解、分配过程进入并通过这些孔道扩散。增塑剂或其他辅料必须首先润湿孔道，药物分子才能扩散通过，辅料亦可改变聚合物分子链间孔道的大小。

2）含水性孔道的膜：这种包衣膜不是均匀连续的膜，如添加致孔剂的包衣膜中致孔剂部分溶解或脱落形成了水溶液填充的孔道，或聚合物的胶乳粒子凝结成不完整的膜，或包衣时形成孔道或裂隙的膜等，当与水性介质接触时，溶解的药物可通过这些水性孔道扩散。

（2）通过聚合物骨架扩散：骨架型缓释、控释制剂的释药规律可用以下 Higuchi 方程表示：

$$Q = [D\varepsilon(2C_f - \varepsilon C)t]/\tau \tag{14-1}$$

式（14-1）中，Q 为单位药物在时间 t 的累积释放量；D 为药物在介质中的扩散系数；ε 为骨架的孔隙率，C_f 为药物在骨架中的药量；C 为药物在介质中的浓度；τ 为骨架孔隙的弯曲率。推导上式时基于以下假设：① 药物释放时保持表观稳态；② $C_f > C$，即骨架中存在过量的药物；③ 理想的漏槽状态（释放介质的量不少于形成饱和溶液量的 3 倍，并脱气）；④ 药物粒子比骨架小得多；⑤ D 保持恒定，药物与骨架材料没有相互作用；⑥ 骨架中药物溶解速率大于药物的扩散速率，即扩散是限速步骤。

如果其他参数都是常数，则上式可简化为

$$Q = K_0 t^{1/2} \tag{14-2}$$

即累积释放量同时间的平方根成正比，这就是 Higuchi 方程的简化式。

（3）方法：利用扩散原理达到缓释、控释作用的方法包括增加黏度以降低扩散系数，以及包衣或制成微囊、不溶性骨架片、植入剂、乳剂等。

1）包衣：将药物小丸或片剂用阻滞材料包衣。可以一部分不包衣（普通制剂，即俗称速释部分），剩余部分分别包厚度不等的衣层，包衣层崩解或溶解后，其释药特性与不包衣的相同，两部分总结果是显效快、药效延长，见图 14-2。

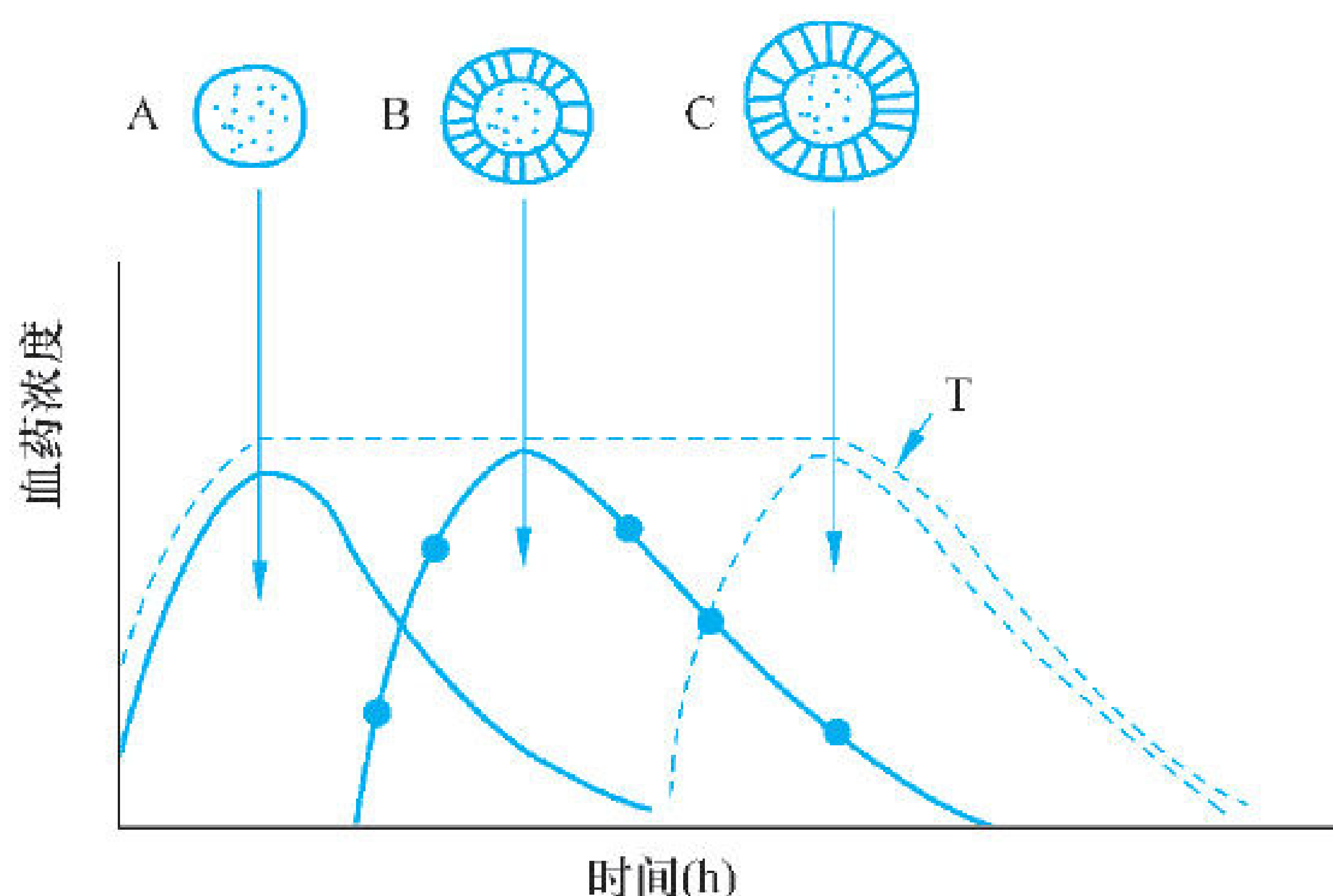


图 14-2 不同包衣小丸血药浓度-时间曲线示意图

A. 不包衣小丸；B. 包较薄衣层的小丸；C. 包较厚衣层的小丸；

T. A、B、C 相加的血药浓度-时间曲线

2）制成微囊：使用微囊技术制备控释或缓释制剂。微囊膜为半透膜，体液可渗透进入囊内，溶解囊内药物，形成饱和溶液，然后扩散于囊外而被机体吸收。

3）制成不溶性骨架片剂：以不溶性材料，例如无毒聚氯乙烯、聚乙烯、聚乙烯乙酸酯、聚甲基丙烯酸酯、硅橡胶等为骨架。水溶性药物较适于制备这类片剂。

4）增加黏度以降低扩散速率：增加溶液黏度以延长药物作用的方法主要用于注射液或其他液

体制剂。如明胶用于肝素、维生素 B_{12}，PVP 用于胰岛素、肾上腺素、皮质激素、垂体后叶激素、青霉素、水杨酸钠和抗组胺类药物，均有延长药效的作用。CMC-Na（3%）用于盐酸普鲁卡因注射液可使作用延长至 24h 左右。

5）制成乳剂：对于水溶性的药物，可将其溶液制成水/油型乳剂，以精制羊毛醇和植物油为油相。临用时加入注射液，猛力振摇，即成水/油乳状注射剂。在体内（肌内），水相中的药物向油相扩散，再由油相分配到体液，因此有长效作用。

6）植入剂：利用外科手术埋藏于皮下，药物释放缓慢，药效可长达数月至数年。

3. 溶蚀与扩散相结合原理　生物降解材料可因 pH 变化或体内酶的作用而降解发生溶蚀。在这类系统中，药物不仅可从骨架材料中扩散出来，而且骨架本身也在不断溶蚀，从而使药物扩散的路径及路径长度改变，加速扩散的进行。此类系统的优点在于材料经生物溶蚀后可不再残留于体内，缺点是由于影响因素多，释药动力学较难控制。

在这类系统中，药物可以分散、吸附或键合在聚合物中，制备时可以药物与聚合物单体直接混合再聚合，或先制成骨架系统，再吸附药物溶液，聚合物骨架可以是刚性的，也可以是膨胀型的。

4. 渗透压原理　利用渗透压原理制成的控释制剂，能均匀恒速地释放药物，这比骨架型缓释系统更为优越。如口服渗透泵片的片芯为水溶性药物和水溶性聚合物或其他辅料制成，外面用水不溶性的聚合物包衣，成为半透膜壳，水可渗过此膜，但药物不能。一端壳顶用适当方法（例如激光）开一小孔；当与水接触后，水即通过半透膜进入片芯，使药物溶解成为饱和溶液，由于膜内外渗透压的差别，药物饱和溶液由细孔持续以恒速流出，直到片芯内的药物溶解殆尽后，释药速率以抛物线下降至零。

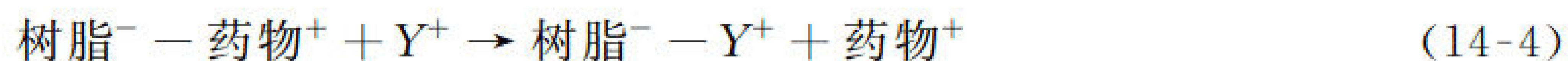
片芯为难溶性药物时，可采用双层或双室渗透泵片。其原理是利用下层中的聚合物作推动剂，它溶胀并溶解时产生的溶胀压和渗透压，使上层药物混悬液在压力作用下而挤出。

胃肠液中的离子不会渗透进入半透膜，故渗透泵片的释药速率与 pH 无关，在胃中与在肠中的释药速率相等。

5. 离子交换作用　由水不溶性交联聚合物组成的树脂，其聚合物链的单元上含有成盐基团，带电荷的药物可结合于树脂上。当带有适当电荷的离子与离子交换基团接触时，通过交换可将药物游离释放出来。



$$\text{树脂}^+ - \text{药物}^- + X^- \rightarrow \text{树脂}^+ - X^- + \text{药物}^- \qquad (14\text{-}3)$$



$$\text{树脂}^- - \text{药物}^+ + Y^+ \rightarrow \text{树脂}^- - Y^+ + \text{药物}^+ \qquad (14\text{-}4)$$

X^- 和 Y^+ 为消化道中的离子，交换后，游离的药物从树脂中扩散出来。药物在树脂中的扩散速率受扩散面积、扩散路径长度和树脂的刚性（与树脂制备过程中交联剂用量有关）的控制。阳离子交换树脂与有机胺类药物的盐交换；阴离子交换树脂与有机羧酸盐或磺酸盐交换，可制成药树脂（药树脂外面，还可包衣缓释）。干燥的药树脂可制成胶囊剂或片剂供口服，药物在胃肠液中被交换而释放。维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12}、维生素 C、烟酸、泛酸、叶酸和麻黄碱、阿托品、异丙嗪等均曾制成药树脂。只有解离型的药物才适用于制成药树脂；离子交换树脂的交换容量较少，故剂量大的药物不适于制成药树脂。

三、缓释与控释制剂的材料

辅料是调节药物释放速度的重要物质，缓释、控释制剂中多以高分子化合物作为阻滞剂(retardants)来控制药物的释放速度，其阻滞方式有骨架型、包衣膜型和增黏作用等。

1. 骨架型阻滞材料

（1）溶蚀性骨架材料：常用的有动物脂肪、蜂蜡、巴西棕榈蜡、氢化植物油、硬脂酸、硬脂醇、甘油三酯、单硬脂酸甘油酯等，可延滞水溶性药物的溶解、释放过程。

（2）亲水性凝胶骨架材料：常用的有甲基纤维素（MC）、羟丙甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、羟丙基纤维素（HPC）、聚维酮（PVP）、卡波普（Carbopol）、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖（壳聚糖）等。

（3）不溶性骨架材料：常用的有乙基纤维素（EC）、聚丙烯酸树脂（Eudragit E、Eudragit R）、无毒聚氯乙烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）、硅橡胶、聚硅氧烷、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）等。

2. 包衣膜型阻滞材料　包衣膜阻滞材料常用疏水性和肠溶性材料。

（1）疏水性高分子材料：常用的有乙基纤维素（EC）、醋酸纤维素（AC）、乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）和甲基丙烯酸三甲胺乙酯-丙烯酸酯共聚物等。

（2）肠溶性高分子材料：常用的有醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、聚丙烯酸树脂Ⅱ号和Ⅲ号、羟丙甲基纤维素酞酸酯（HPMCP）和醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）等。主要利用其肠液中的溶解特性，在适当部位溶解。

3. 增稠剂　增稠剂是一类水溶性高分子聚合物，溶于水后，溶液黏度随浓度而增大，增加黏度可以减慢扩散速度，延缓药物的吸收，该类物质主要用于注射剂或其他液体药剂。常用的有明胶、PVP、CMC-Na、PVA、右旋糖酐等。如明胶用于肝素、维生素 B_{12}，PVP 用于胰岛素、肾上腺素、皮质激素、垂体后叶激素、青霉素、局部麻醉剂、安眠药、水杨酸钠和抗组胺类药物，均有延长药效的作用。

第 2 节　缓释与控释制剂的制备

一、骨架型缓释与控释制剂的制备

根据药物性质和缓释、控释原理，选用不同性质的药用材料，经过特定的生产设备与工艺技术，可制成骨架型制剂。根据骨架材料性质的不同，骨架型制剂主要有不溶性骨架型、溶蚀性骨架型和亲水凝胶骨架型几种。

（一）亲水性凝胶骨架片

将药物保藏于亲水性的胶体或凝胶物质中，即可制成亲水性凝胶骨架制剂，该制剂已广泛用于缓、控释制剂的研究。亲水性凝胶（hydrophilic gel）指亲水化合物遇水后，表面发生水化作用形成凝胶。亲水性凝胶骨架片以亲水性高分子物质作为骨架材料，通过亲水性凝胶骨架材料与溶出介质接触后，在片的表面产生坚固的凝胶层，由该凝胶层控制着药物的释放，且保护片芯部不受溶出溶剂的影响而发生崩解。随着时间的推移，外层凝胶层不断溶解，内部再形成凝胶层，再溶解直至片芯完全溶解在溶出介质中。

1. 释药机制　亲水性凝胶骨架片的药物释放过程包含 3 个步骤（图 14-3）：



图 14-3　亲水性凝胶骨架片的药物释放过程

2. 影响药物释放速率的因素

（1）骨架材料的影响：一般随骨架材料用量的增加，骨架片的释药速率减慢。HPMC 在片剂

中含量较低时，片剂表面形成的凝胶层为非连续性的，并导致片剂局部膨胀，甚至起到崩解剂作用。其次，影响 HPMC 亲水性凝胶骨架片药物释放的因素中，HPMC 用量是最主要的因素。另外，骨架材料水化速率对制剂的释药速率有很大影响，骨架片表面凝胶层的形成是控制药物释放的首要前提，应根据药物的溶解性质选择骨架材料。

（2）主药的影响：主药的水溶性影响整个释药过程。主药的水溶性较大，释放机制主要是扩散和凝胶层的不断溶蚀，药物的释放较快；主药的水溶性小，则其释放机制主要表现在凝胶层的溶蚀过程中，释药过程就慢。

（3）辅料的影响：亲水性凝胶骨架片所用辅料的性质和用量等可影响片剂表面聚合物水化速率和凝胶的形成速率。如疏水性助流剂，硬脂酸镁、滑石粉等可使片剂表面释药速率减慢。亲水性辅料可与聚合物竞争片面的水分而减慢水化。

3. 释药特点　释药速率表现为先快后慢，口服后在片剂的表面有大量药物溶出，因此使血药浓度迅速达到治疗浓度，而后缓慢释放用于维持治疗浓度。此外该类片剂口服后释药速率受胃肠道的生理因素、pH 变化及蠕动速度等因素的影响较小。

4. 处方举例

例 14-1：阿米替林缓释片（50mg・片$^{-1}$）

【处方】	阿米替林	50mg	枸橼酸	10mg
	HPMC（K4M）	160mg	乳糖	180mg
	硬脂酸镁	2mg		

【制法】将阿米替林与 HPMC、乳糖混匀，枸橼酸溶于乙醇中作润湿剂制成软材，制粒，干燥，整粒，加硬脂酸镁混匀，压片即得。

（二）溶蚀性骨架片

1. 溶蚀性骨架片的概念　将药物保藏于溶蚀性骨架中，制成溶蚀性骨架制剂。溶蚀性骨架片又称蜡质类骨架片，以可溶蚀 corrodible 的惰性物质，如脂肪酸及其酯类等物质为骨架材料制成。这类骨架片是由于固体脂肪或蜡的逐渐溶蚀，通过孔道扩散与蚀解控制药物的释放。

2. 溶蚀性骨架材料　常用的有蜂蜡、巴西棕榈蜡（carnauba wax）、硬脂醇、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇、蓖麻油蜡、聚乙二醇单硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、甘三酯等。

3. 影响因素　影响溶蚀性骨架片释放速率的因素很多，如骨架材料的性质、用量，主药的理化性质、处方中的含量，颗粒的大小，辅料的性质及用量，片剂大小及制备工艺过程等。pH、消化酶能很大程度影响脂肪酸酯的水解，若用可水解骨架，则药物从颗粒的释放速率与酯水解速率呈平行关系。另外表面活性剂对药物的释放也有一定影响。

4. 制备方法

（1）溶剂蒸发法：将药物与辅料的溶液或分散体加入熔融的蜡质相中混合均匀，然后将溶剂蒸发除去，干燥，混合制成团块再颗粒化。

（2）熔融法：即将药物与辅料直接加入熔融的蜡质中，温度控制在略高于蜡质熔点，熔融的物料铺开冷凝、固化、粉碎，或者倒入一旋转的盘中使成薄片，再磨碎过筛形成颗粒，如加入 PVP 或聚乙烯月桂醇醚，可呈表观零级释放。

5. 处方举例

例 14-2：硝酸甘油缓释片

【处方】	硝酸甘油	0.26g	10%乙醇溶液	2.95ml
	硬脂酸	6.0g	十六醇	6.6g

聚维酮（PVP）	3.1g	微晶纤维素	5.88g
微粉硅胶	0.54g	乳糖	4.98g
滑石粉	2.49g	硬脂酸镁	0.15g
制备 100 片			

【制法】 ①将 PVP 溶于硝酸甘油乙醇溶液中，加微粉硅胶混匀，加硬脂酸与十六醇，水浴加热到 60℃，使熔化；②将微晶纤维素、乳糖、滑石粉的均匀混合物加入上述熔化的系统中，搅拌 1h；③将上述黏稠的混合物摊于盘中，室温放置 20min，待成团块时，用 16 目筛制粒；④30℃干燥，整粒，加入硬脂酸镁，压片。

【注解】 本品 12h 释放 76%。开始 1h 释放 23%，以后释放接近零级。

（三）不溶性骨架片

1. 不溶性骨架片的材料 常用的有聚乙烯、聚氯乙烯、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、乙基纤维素等。此类骨架片药物释放后整体从粪便排出。

2. 制备方法 不溶性骨架片的制备方法可以将缓释材料粉末与药物混匀直接压片。如用乙基纤维素可用乙醇溶解，然后按湿法制粒。此类片剂有时释放不完全，大量药物包含在骨架中，大剂量的药物不宜制成此类骨架片，现应用不多。

3. 处方举例

例 14-3： 茶碱不溶性骨架片的制备

【处方】

茶碱	20g	羟丙甲基纤维素（K15M）	4.5g
乙基纤维素（EC）	12.5g	80%乙醇	适量
硬脂酸镁	1.2%		
制备 100 片			

【制法】 ①取茶碱固体约 25g，放置研钵内研磨均匀，过 100 目筛；羟丙甲基纤维素约 6g、乙基纤维素约 15g 分别研磨，过 80 目筛；取茶碱细粉 20g、羟丙甲基纤维素 4.5g 及乙基纤维素 12.5g 于研钵内混合均匀，加入适量 80%乙醇溶液，制成软材，过 20 目筛制粒；②制得的湿颗粒放置干燥箱中，在 60℃下干燥 60min，测量颗粒的水分，过 20 目筛整粒；③加入适量硬脂酸镁，混匀，颗粒含量测定，计算片重，9mm 冲模压片即得。

【注解】 ①软材需注意其湿度及黏度，过湿或过干都将对压成的片剂质量有影响；②颗粒所含水分应均匀，适量，一般干颗粒所含水分约为 1%～3%。

（四）胃内滞留片

1. 原理 胃内漂浮滞留型缓释片是根据流体动力学原理制备的一种特殊缓释制剂，它是由药物、一种或多种亲水凝胶滞留材料辅以其他材料制成的；不管是以胶囊、片剂或其他形式存在，该制剂口服后遇胃液外层凝胶膨胀，在制剂表面形成一层凝胶屏障，维持骨架的密度小于胃内容物，而漂浮于胃液上，使其不受胃排空的影响，并成为长时间驻留于胃的药物贮库。药物从凝胶骨架中缓慢向胃液中迁移（扩散或溶蚀释放），直到所负载的药物释放完全；或者含有起泡剂，使药物从胃液接触之后产生二氧化碳，从而使片剂漂浮，待气体释放完毕，亲水凝胶经过水化膨胀并且开始在片剂表面形成一层不透水的胶体屏障膜。该剂型能使药物口服后漂浮于胃液之上，而不像一般缓释制剂那样沉于胃底，这对一些特殊疾病（胃溃疡、胃癌及十二指肠疾病等）的幽门螺杆菌清除治疗具有特殊意义。

胃漂浮片药物的体外释放可用多种动力学公式进行描述，其中多数符合 Higuchi 方程（即累积释放量与时间的平方根呈线性关系）和 Korsemeyer Peppas 经验公式。大多数胃漂浮片在释放

过程中扩散和溶蚀作用同时进行，少数药物的体外释放符合零级或一级动力学。

2. 材料　为了提高滞留能力，可加入疏水性而相对密度小的酯类、脂肪醇类、脂肪酸类或蜡类，如单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、蜂蜡等。乳糖、甘露糖等的加入可加快释药速度，聚丙烯酸树脂可减缓释药，有时还加入十二烷基硫酸钠等表面活性剂增加制剂的亲水性。

片剂大小、漂浮材料、工艺过程及压缩力等对片剂的漂浮作用有影响，在研制时针对实际情况进行调整。

3. 处方举例

例 14-4：呋喃唑酮胃漂浮片

【处方】	呋喃唑酮	100g	十六醇	70g
	HPMC	43g	聚丙烯酸树脂Ⅳ号	40g
	十二烷基硫酸钠	适量	硬脂酸镁	适量

【制法】　将药物和辅料充分混合后用 2% HPMC 水溶液制软材，过 18 目筛制粒，于 40℃ 干燥，整粒，加硬脂酸镁混匀后压片。每片含主药 100mg。

【注解】　① 试验表明，本品以零级速度及 Higuchi 方程规律体外释药；② 在人胃内滞留时间为 4～6h，明显长于普通片（1～2h）；③ 初步试验表明，其对幽门弯曲菌清除率为 70%，胃窦黏膜病理炎症的好转率 75.0%。

（五）生物黏附片

1. 原理　生物黏附片系采用生物黏附性的聚合物作为辅料制备片剂，这种片剂能黏附于生物黏膜，缓慢释放药物并由黏膜吸收以达到治疗目的。通常生物黏附性聚合物与药物混合组成片芯，然后由此聚合物围成外周，再加覆盖层而成。

生物黏附片可应用于口腔、鼻腔、眼眶、阴道及胃肠道的特定区段，通过该处上皮细胞黏膜输送药物。该剂型的特点是加强药物与黏膜接触的紧密性及持续性，因而有利于药物的吸收。生物黏附片既可安全有效地用于局部治疗，也可用于全身。口腔、鼻腔等局部给药可使药物直接进入大循环而避免首过效应。

2. 材料　生物黏附性高分子聚合物有卡波普（carbopol）、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠等。

3. 处方举例

例 14-5：普萘洛尔生物黏附片

【制法】　① 将 HPC（分子量 3×10^5，粒度 190～460μm）与卡波普 940（粒度 2～6μm）以1∶2 磨碎混合；② 取不同量的普萘洛尔加入以上混合聚合物制成含主药 10mg、15mg 及 20mg 3 种黏附片。

【注解】　在 pH 值 3.5 及 pH 值 6.8 两种缓冲液中均能起到缓释长效作用。

（六）缓释、控释颗粒制剂

1. 缓释、控释骨架小丸

（1）原理：采用骨架型材料与药物混合，或再加入一些其他成形辅料，如乳糖等；调节释药速率的辅料有 PEG 类、表面活性剂等；经用适当方法制成光滑圆整、硬度适当、大小均一的小丸，即为骨架型小丸。骨架型小丸与骨架片所采用的材料相同，同样有 3 种不同类型的骨架型小丸。亲水凝胶形成的骨架型小丸，常可通过包衣获得更好的缓释或控释效果。

（2）制备：骨架型小丸制备比包衣小丸简单，根据处方性质，可采用旋转滚动制丸法（泛丸法）、挤压—滚圆制丸法和离心—流化制丸法、喷雾冻凝法、喷雾干燥法和液中制丸法（详见本书第 8 章第 3 节）。可根据处方性质、制丸的数量和条件选择合适的方法制丸。

（3）处方举例

例 14-6：茶碱骨架小丸

【制法】 ①茶碱与辅料之比为 1∶1，骨架材料主要由单硬脂酸甘油酯和微晶纤维素组成；②先将单硬脂酸甘油酯分散在热纯化水中，加热至约 80℃，在恒定的搅拌速率下，加入茶碱，直至形成浆料；③将热浆料在行星式混合器内与微晶纤维素混合 10min，然后将湿粉料用柱塞挤压机以 30.0cm·min^{-1}的速率挤压成直径 1mm、长 4mm 的挤出物；④以 1000r·min^{-1}转速在滚圆机内滚动 10min 即得圆形小丸；⑤湿丸置流化床内于 40℃干燥 30min，最后过筛，取直径为 1.18～1.70mm 者，即得。

2. 缓释、控释颗粒（微囊或小丸）压制片　缓释、控释颗粒压制片在胃中崩解后类似于胶囊剂，并具有缓释胶囊的优点，同时也保留片剂的长处，下面列举制备这类制剂的 3 种方法。

（1）混合压片法：是将 3 种不同释放速度的颗粒混合压片，如一种是以明胶为黏合剂制备的颗粒，另一种是用醋酸乙烯为黏合剂制备的颗粒，第三种是用虫胶为黏合剂制备的颗粒，药物释放受颗粒在肠液中的溶蚀作用所控制，明胶制的颗粒溶蚀最快，其次为醋酸乙烯颗粒，虫胶颗粒最慢。

（2）微囊压制片：将阿司匹林结晶，以阻滞剂为囊材进行微囊化，制成微囊，再压成片。此法特别适用于处方中药物含量高的情况。

（3）小丸压片法：将药物制成小丸，然后再压成片，最后包薄膜衣。如先将药物与乳糖混合，用乙基纤维素水分散体包制成小丸，必要时还可用熔融的十六醇与十八醇的混合物处理，然后压片。再用 HPMC（5mPa·s^{-1}）与 PEG400 的混合物水溶液包制薄膜衣，也可在包衣料中加入二氧化钛，使片子更加美观。

二、膜控型缓释与控释制剂的制备

（一）小丸剂及缓释、控释胶囊（内装小丸）

小丸（pellets）又称微丸，为球形或类球形，基本上是基质骨架实体，一般是药物溶解、分散在实体中或吸附在实体上，粒径为毫米级，通常为 0.5～3.5mm。小丸因处方组成、结构及释药机制的不同，可分为骨架小丸和包衣小丸两种类型（参见本书第 8 章第 3 节内容）。

1. 包衣小丸的分类　包衣小丸由丸芯与控制释药或溶解性能的薄膜衣两部分组成。因包衣材料不同可分为以下 4 种类型：

（1）亲水薄膜衣小丸：这种小丸的包衣膜是由亲水性聚合物构成。药物可加在丸芯中，亦可含在薄膜衣内，或二者兼有。口服后遇消化液，构成薄膜衣的亲水聚合物（如羟丙甲基纤维素等）吸水溶胀，形成凝胶屏障控制了药物释放。其药物释放速率很少受胃肠道生理因素和消化液变化的影响。

（2）不溶性薄膜衣小丸：不溶性包衣材料（如乙基纤维素等）在消化道不溶解，这种包衣小丸薄膜衣是一种整体式的膜，通常在膜中含有增塑剂（如邻苯二甲酸二乙酯、枸橼酸三乙酯、甘油三醋酸酯、蓖麻油、油酸等）。水溶性药物制备在丸芯中，口服后水分透过衣膜进入丸芯，使药物溶解成饱和溶液，溶解的药物通过连续的高分子膜向胃肠道内缓慢扩散，被吸收而产生药效。

（3）不同 pH 可溶解的薄膜衣小丸：它们是包有在胃液中可溶的薄膜衣（如聚丙烯酸树脂Ⅰ号）或在肠液中可溶的薄膜衣（如聚丙烯酸树脂Ⅱ号和Ⅲ号、CAP 等）的小丸。

（4）微孔膜包衣小丸：此种小丸的包衣是利用水不溶性聚合物（如乙基纤维素）为包衣材料，并在包衣液中加入致孔剂（如乳糖、聚乙二醇等）。口服后致孔剂遇消化液溶解或脱落，在小丸衣膜上形成许多微孔，通过这些微孔控制药物的释放。

2. 包衣小丸的制备　包衣方法包括流化包衣、锅包衣、干法包衣等，所用设备与片剂包衣类似。

3. 处方举例

例 14-7： 硝酸异山梨酯缓释小丸

【处方】	硝酸异山梨酯	200g	蔗糖颗粒（24～32 目）	640g
	乳糖	300g	乙基纤维素	65g
	PEG6000	65g	16.7%HPC 水溶液	150ml

【制法】 ①将蔗糖颗粒放入包衣锅中，于 40℃将 16.7%HPC 水溶液以 5～7ml·min^{-1}的速率喷雾加入，同时缓慢加入硝酸异山梨酯和乳糖的混合物，干燥后得到颗粒（16～32 目）1120g；②取此颗粒 500g 放入 15r·min^{-1}转速包衣锅中，喷入 EC/PEG 6000 混合溶液（以乙醇：二氯甲烷＝1：1 作溶剂），在 40℃10r·min^{-1}条件下得到干燥小丸 590g，装于胶囊（5mg 硝酸异山梨酯）。

【用途】 本品作为缓解心绞痛的药物，每天服两次，每次服 1 粒。

（二）膜控释小片

膜控释小片是将药物与辅料按常规方法制粒，压制成小片（minitablets），其直径约为2～3mm，用缓释膜包衣后装入硬胶囊使用。每粒胶囊可装入几片至 20 片不等，同一胶囊内的小片可包上不同缓释作用的包衣或不同厚度的包衣。此类制剂无论在体内体外皆可获得恒定的释药速率，是一种较理想的口服控释剂型。其生产工艺也较控释小丸剂简便，质量也易于控制。

如茶碱微孔膜控释小片，其制备工艺：①制小片：无水茶碱粉末用 5%CMC-Na 浆制成颗粒，干燥后加入 0.5%硬脂酸镁，压成直径 3mm 的小片，每片含茶碱 15mg，片重为 20mg。②流化床包衣：分别用两种不同的包衣液包衣。一种包衣材料为乙基纤维素，采用 PEG1540 或聚山梨酯 20 为致孔剂，两者比例为 2：1，用异丙醇和丙酮混合溶剂；另一种包衣材料为 Eudragit RL100 和 Eudragit RS100。最后将 20 片包衣小片装入同一硬胶囊内即得；③体外释药试验表明用聚丙烯酸树脂包衣的小片时滞短，释药速率恒定。狗体内试验表明，用 10 片不包衣小片和 10 片 Eudragit RL 包衣小片制成的胶囊既具有缓释作用，又有生物利用度高的特点。

（三）渗透泵片

1. 渗透泵片的组成　渗透泵片是由药物、半透膜材料、渗透压活性物质和推动剂等组成。

（1）半透膜材料：常用的半透膜材料为无活性并在胃肠液中不溶解的成膜聚合物，仅能透过水分子，不能透过其他物质。常用的有醋酸纤维素、乙基纤维素、二棕榈酸纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物等。

（2）渗透压活性物质：即渗透压促进剂，起调节药室内渗透压的作用，其用量多少关系到零级释药时间的长短，一般片内渗透压约为外界渗透压的 5～6 倍（渗透压约为 4000～5000kPa，体内渗透压约为 760kPa），常用的有乳糖、果糖、葡萄糖、甘露醇以及它们不同组合的混合物等。

（3）推动剂：亦称为促渗透聚合物或助渗剂，能吸水膨胀，产生推动力，将药物层的药物推出释药小孔，常用者有分子量为 3 万～500 万的聚羟甲基丙烯酸烷基酯，分子量为 1 万～36 万的 PVP 等。释药孔通常用激光做成，一般为圆形，其直径由几十到几百微米，释药速率与药物的扩散系数和分子大小、释放介质的黏度、片内外渗透压差等有关。

除上述组成外，渗透泵片中还可加入助悬剂、黏合剂、润滑剂、润湿剂等。

2. 渗透泵片的分类　有单室和双室渗透泵片，如图 14-4。双室渗透泵片适于制备水溶性过大或难溶于水的药物的渗透泵片。

3. 渗透泵片的制备工艺

（1）单室渗透泵片：将水溶性药物与具有高渗压的渗透促进剂及其他辅料压制成片芯，外包

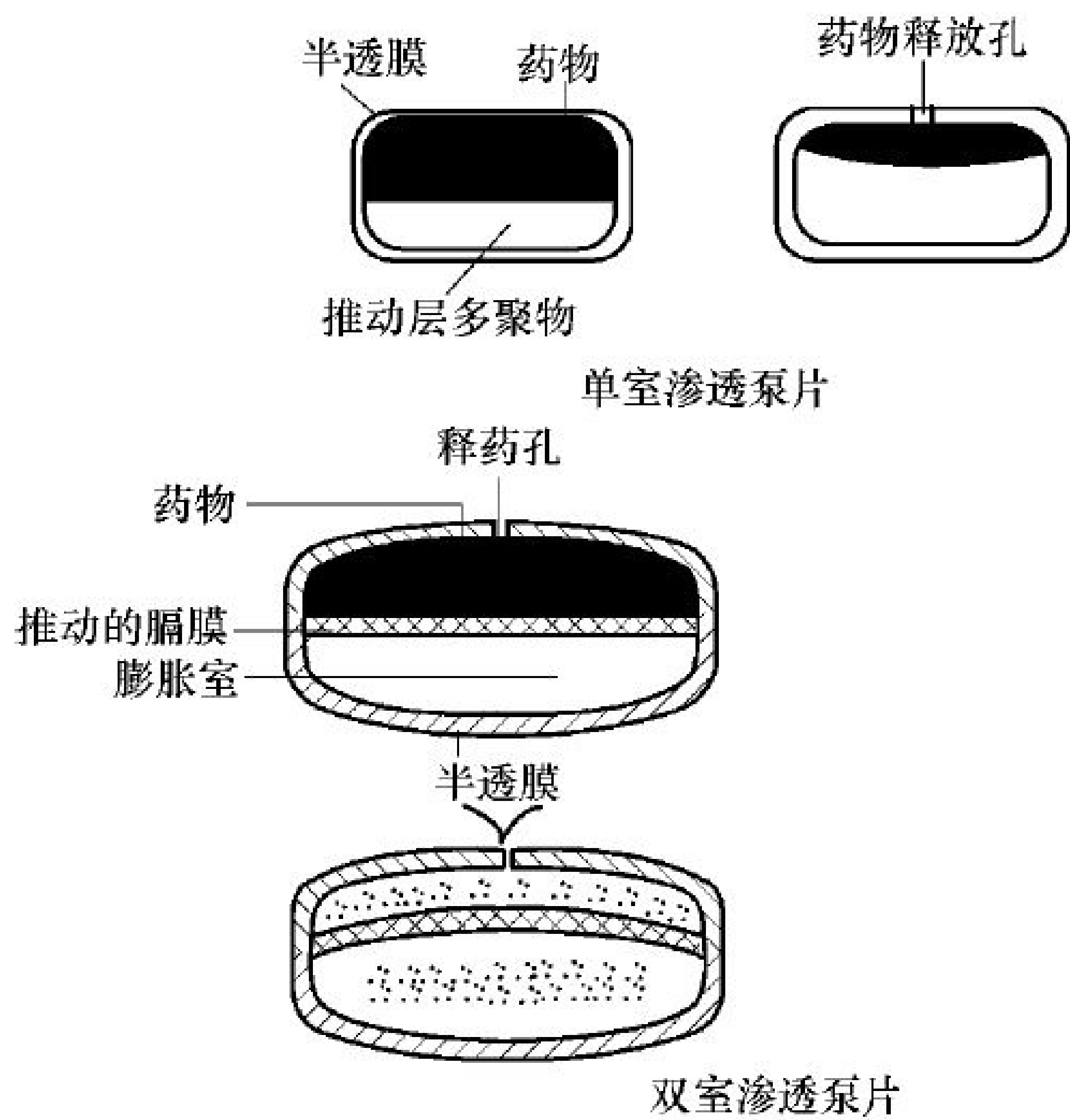


图 14-4 渗透泵片的结构

一层半透膜，在膜上开一个或几个小孔（通常用激光），即得。对于难溶性药物，可设法增加其溶解度形成均匀溶液。

（2）双层或双室渗透泵片：如果难溶性药物无法形成均匀溶液，可使药物形成混悬液，释放后在体内再溶解吸收。但由于混悬液渗透压低，不宜采用以上的单室渗透泵片，改用双层或双室渗透泵片，可取得较好效果。双层片的上层由药物、促进渗透剂等组成，下层由推动剂组成，在双层片外包半透膜，在上层用激光打孔，即成双层渗透泵片。

如需同时释放两种有配伍禁忌的药物，可以制成上下两个药液室，受中层渗透促进剂的推挤时同时释药。

4. 处方举例

例 14-8：硫酸沙丁胺醇渗透片

【处方】 **片芯**

硫酸沙丁胺醇	9.6mg	氯化钠	189mg
聚维酮	1.2mg	羧甲基纤维素钠	0.2mg
75%乙醇	适量	硬脂酸镁	适量

包衣液

醋酸纤维素（乙酰化率 39.8%） 7～11g PEG1500 4～5g

丙酮/乙醇（95/5） 1000ml

【制法】 ①片芯制备：将片芯各组分分别过 80 目筛，按处方量混匀，加入 75%乙醇制成软材，过 20 目筛制粒，40℃干燥 12h，用 18 目筛整粒，加适量硬脂酸镁混匀压片，即得片芯；②包衣工艺：将片芯置于包衣锅内，吹入热空气达 50℃后进行包衣，直到包衣膜增重达 7～11mg·片$^{-1}$为止。继续吹热空气 0.5h，置 40℃以下干燥 48h；③打孔：在包衣膜上打一释药小孔，孔径为 0.4mm。

例 14-9：维拉帕米渗透泵片

【处方】 **片芯**

盐酸维拉帕米	2850g	甘露醇	2850g
聚环氧乙烷	60g	聚维酮	120g
乙醇	1930ml	硬脂酸	115g

包衣液（用于每片含 120mg 的片芯）

醋酸纤维素（乙酰基值 39.8%）	47.25g
醋酸纤维素（乙酰基值 32%）	15.75g
羟丙基纤维素	22.5g
聚乙二醇 3350	4.5g
二氯甲烷	1755ml
甲醇	735ml

【制法】 ①片芯制备：将片芯处方中前三种组分置于混合器中，混合 5min；将 PVP 溶于乙醇，缓缓加至上述混合组分中，搅拌 20min，过 10 目筛制粒，于 50℃干燥 18h，经 10 目筛整粒；加入硬脂酸混匀，压片；制成每片含主药 120mg、硬度为 9.7kg 的片芯。②包衣：用空气悬浮包衣技术包衣，进液速率为 20ml·min^{-1}，包至每个片芯上的衣层增重为 15.6mg。将包衣片置于相对湿度 50%、50℃的环境中 45～50h，再在 50℃干燥箱中干燥20～25h。③打孔：在包衣片上下两面对称处各打一释药小孔，孔径为 254μm。

【注解】 此渗透泵片在人工胃液和人工肠液中的释药速率为 7.1～7.7mg·h^{-1}，可持续释药 17.8～20.2h。

例 14-10：硝苯地平双层片

【处方】						
药物层：	硝苯地平	30mg	氯化钠	60mg	PVP K-90	80mg
推动层：	CMC-Na	50mg	氯化钠	50mg	MCC	30mg
包衣液：	EC（30%PEG400）		适量			

【制法】 ①药物层和推动层分别制备，采用湿法制粒方法，将药物和辅料混合均匀，以丙二醇为溶剂制软材，过筛，整粒，先装载推动层再装药物层，压片即得；②包衣在包衣锅内进行，喷雾速率为 3ml·min^{-1}，旋转速度为 30r·min^{-1}，50℃干燥 24h；③在药物层打孔（直径在 1～1.5mm）。

（四）肠溶膜控释片

1. 原理 此类控释片是药物片芯外包肠溶衣，再包上含药的糖衣层而得。含药糖衣层在胃液中释药，当肠溶衣片芯进入肠道后，衣膜溶解，片芯中的药物释出，因而延长了释药时间。一种普萘洛尔长效控释片即为此类型，将 60%药物以羟丙甲基纤维素为骨架制成核心片，其余 40%药物掺在外层糖衣中，在片芯与糖衣之间隔以肠溶衣。片芯基本以零级速度缓慢释药，可维持药效 12h 以上。

2. 材料 肠溶衣材料可用羟丙甲基纤维素酞酸酯，也可与不溶于胃肠液的膜材料如乙基纤维素混合包衣制成在肠道中释药的微孔膜包衣片，在肠道中肠溶衣溶解，在包衣膜上形成微孔，纤维素微孔膜控制片芯内药物的释放。

3. 处方举例

例 14-11：盐酸青藤碱肠溶控释片

【处方】			
盐酸青藤碱	60g	微晶纤维素	39.5g
乙基纤维素	52.1g	乳糖	198.4g
羟丙甲基纤维素溶液	3%	硬脂酸镁	适量
制备 1000 片			

【制法】 ①取处方量的药物和辅料混匀，加入 3%HPMC 制软材，20 目筛制粒，干燥，18 目筛整粒，加硬脂酸镁适量，压片；②聚丙烯酸树脂Ⅳ号以及羟丙甲基纤维素酞酸酯，用 80%乙醇溶解，再加增塑剂邻苯二甲酸二乙酯、抗黏剂滑石粉，搅拌均匀过筛，得包衣液，包衣锅内包衣，制得肠溶控释片。

【注解】 与普通肠溶片相比，本制剂可控制药物在 0.1mol·L^{-1}盐酸溶液中 2h 释放小于 10%，在磷酸盐缓冲液（pH 值 6.8）中达到 90%以上。

三、缓释与控释植入剂的制备

（一）概述

1. 植入剂的概念 植入剂（implants）是主要用于皮下植入的制剂。早在 20 世纪 30 年代，

有人将甾体激素结晶制成小丸植入皮下模拟腺体，可稳定而连续地释放激素。后来又发现，将甾体激素分散于骨架材料胆固醇中，再制成小丸植入，释放速率更低，作用时间更长，但皮下吸收的个体差异却很大。直到1964年，Folkman和Long分别发现了生物相容的硅橡胶对药物优良的控释特性后，才使植入剂得到显著的发展。以硅橡胶为材料的植入剂，不仅释药时间长而且释放量精密。

2. 植入剂的特点

(1) 优点：植入给药系统与其他给药系统相比，具有独特的优点。它不像经皮给药那样受到表皮角质层的吸收屏障限制，又不像口服给药会由于胃肠道吸收和肝脏的首过效应而造成生物利用度的明显差异，也不像静脉给药会由于作用时间短而需频繁注射。

用植入方式给药，药物易到达体循环，而其生物活性高；释药剂量较低且速率均匀，释放为吸收的限速过程，故血药浓度较平稳，又可持续数月甚至数年；皮下神经分布较少，对外来异物的反应小，植入后的刺激和疼痛较低；一旦将植入物取出，机体可以恢复。

(2) 缺点：植入时需在局部做一小切口，或用特殊的注射器将植入剂推入，如材料是生物不降解的，易引起炎症反应，还需要用手术取出，故患者的顺应性受到影响。因此，目前植入剂应用的趋势是使用生物相容性材料且具有生物降解性，可以采用注射方式而无须手术，明显提高患者的顺应性。

(二) 植入剂的分类与材料

1. 生物相容、生物不降解型植入剂　常用的材料有硅橡胶、聚酰胺、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)等。在药物基本释放完全后，必须用手术取出。这类植入剂开始释药略快（但不会产生突释效应），部分释药以后，在不降解材料内形成空区，余下的药物须经更长的途径才能扩散释放，释药速率不断缓慢降低。

2. 生物降解型植入剂　常用的生物降解材料有聚乳酸、丙交酯-乙交酯共聚物、聚己内酯、壳聚糖等，在药物释放完全时材料也基本降解完全。故生物降解型植入剂无须在释药完全后用手术取出，患者的顺应性好，而且随着药物的释放，植入剂材料也逐渐降解、溶蚀，使整个释药过程更接近零级释放。

3. 微型泵植入剂　微型泵植入剂是具有微型泵的植入剂，能按要求自动缓慢输注药物。理想的微型泵植入剂应具有以下条件：① 能长期缓慢输注药物且能调节释放速率；② 动力源可长期使用和埋植；③ 可通过简单的皮下注射向泵中补充药液；④ 药液贮存室大小适宜，太大不利于埋植，太小需频繁补液；⑤ 可长期同组织相容（图14-5）。

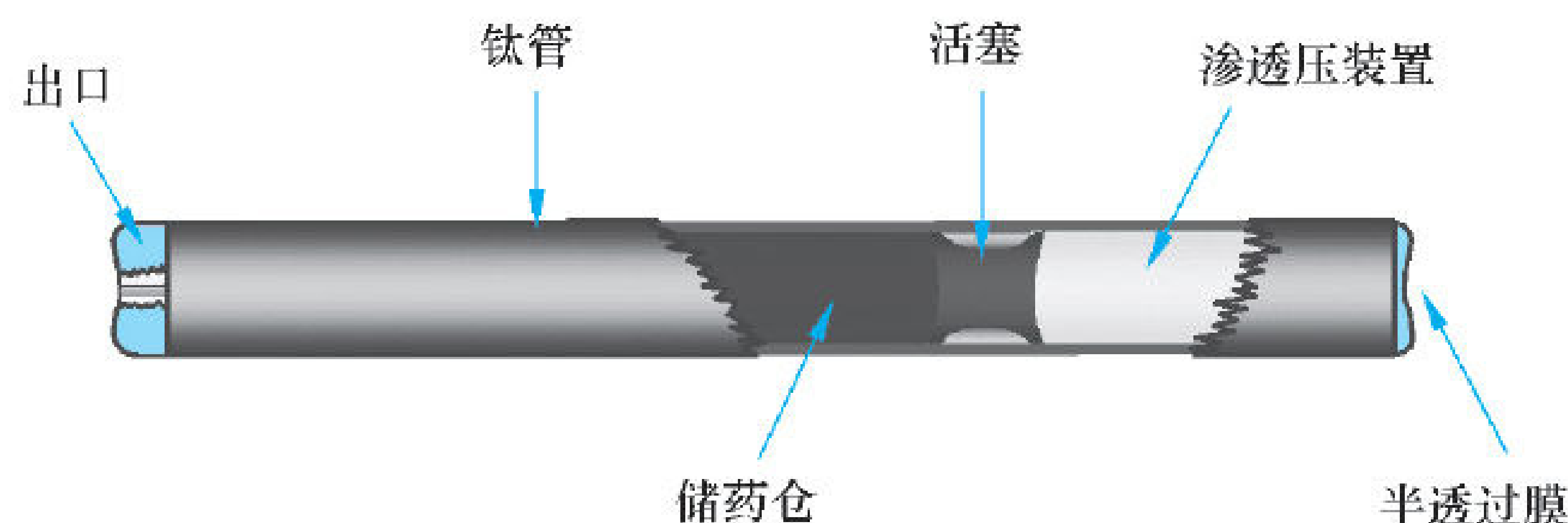


图14-5　渗透泵型植入剂

(三) 植入剂的制备方法

1. 直接灌装法　该方法常用于以硅橡胶管为载体的植入式给药制剂。以聚二甲基硅氧烷作为基质的硅橡胶已被证明其作为小分子药物载体的合理性，硅胶管的数量、囊壁的厚薄、埋植剂长

度、表面积及药物含量等因素决定其所含药物的释放速率。应用此法制备时可根据药物性质，直接将药物灌入硅橡胶管，或在药物中加入赋形剂，灌装后成药。

2. 溶剂浇铸法 将聚合物载体和药物在惰性溶剂中形成溶液或者是悬浮液，然后注入特定的模具中，溶剂在常温或低温条件下缓慢挥发，形成植入体。该法最初应用于制备多孔细胞支架。该法可以方便地控制植入体的孔隙、尺寸和形态，因而受到广泛的关注，在载药植入体的制备研究中大量应用于实验室中。

3. 压模成形法 这是应用较多的一种方法，药物和载体的粒径及温度、压力等因素都直接影响药物的释放率。由于无须高温条件，避免了药物和聚合物之间的相互作用，适合于热不稳定性药物的成形。

4. 熔融成形法 将载体与药物物理混合后，在高于聚合物熔点 10℃左右熔融，然后注入模具压模成形。熔融成形法通过改变模具的几何形状和规格大小可制备各种形状的剂型，这是其他制备工艺无法比拟的。

植入剂具有多种形式，如管形、小棒形、小丸形、片形或膜形，亦可是微泵型。其基本结构、材料和制备工艺均不相同，其释放机制也有不同，主要有膜扩散释放机制、骨架扩散释放机制、骨架与膜控结合的释放机制以及溶蚀释放机制。

（四）处方举例

例 14-12： 醋酸地塞米松植入微球

【处方】

醋酸地塞米松	46.88mg	二甲基甲酰胺（DMF）	0.2ml
聚丙交酯（PL）	187.5mg	二氯甲烷	2.3ml
3%PVA 水溶液	100ml		

【制法】 ①将药物溶于 DMF，PL 溶于二氯甲烷，作油相；②将其注入 PVA 水溶液（水相）液面下 1cm 处，4℃以下 800r · min^{-1}搅拌；③1min 后向乳状液加水 50ml，同时降低转速到 400r · min^{-1}，继续搅拌 3h；④抽滤收集微球，用水洗，真空干燥 48h 以上，即得白色粉末状微球。

【注解】 ①微球平均粒径 62.94μm，跨距 0.92μm，载药量 17.50%，包封率 86.52%，二氯甲烷残留量 0.01%，微球释药可维持 90d 以上（原药 45d 释放完全），基本上符合零级释放规律；②家兔试验结果表明，空球组对治疗 PVR 无效；原药组有短期作用，微球组药效持久（比原药延长 1 倍），且眼底清晰，未发现明显的刺激性和毒副作用。

四、缓释与控释微球注射剂的制备

（一）概述

1. 微球的概念 利用天然的或合成的高分子材料将固态药物或液态药物溶解和（或）分散在高分子材料基质中，形成骨架型（亦称基质型）微小球状实体，称微球（microspheres）。通常微球的粒径范围为 1～250μm（图 14-6）。微球是 20 世纪 70 年代末发展起来的新型给药系统，国内外已进行了大量的研究工作。目前产品有注射用丙氨瑞林微球、植入黄体酮微球、布洛芬微球等。

2. 微球的特点 ①缓慢释放可延长药效；②提高药物稳定性，如防止药物氧化，保护肽类蛋白类药物避免酶的破坏；③掩盖药物不良气味；④降低胃肠道毒副作用；⑤可直接注射于癌变部件或动脉栓塞，提高疗效；⑥可通过一定工艺达到定位释放；⑦可降低剂量、提高疗效等。

（二）注射用微球生物降解材料

生物降解材料包括生物溶蚀材料，如明胶、白蛋白、淀粉、葡聚糖、壳聚糖、聚乳酸、乙交

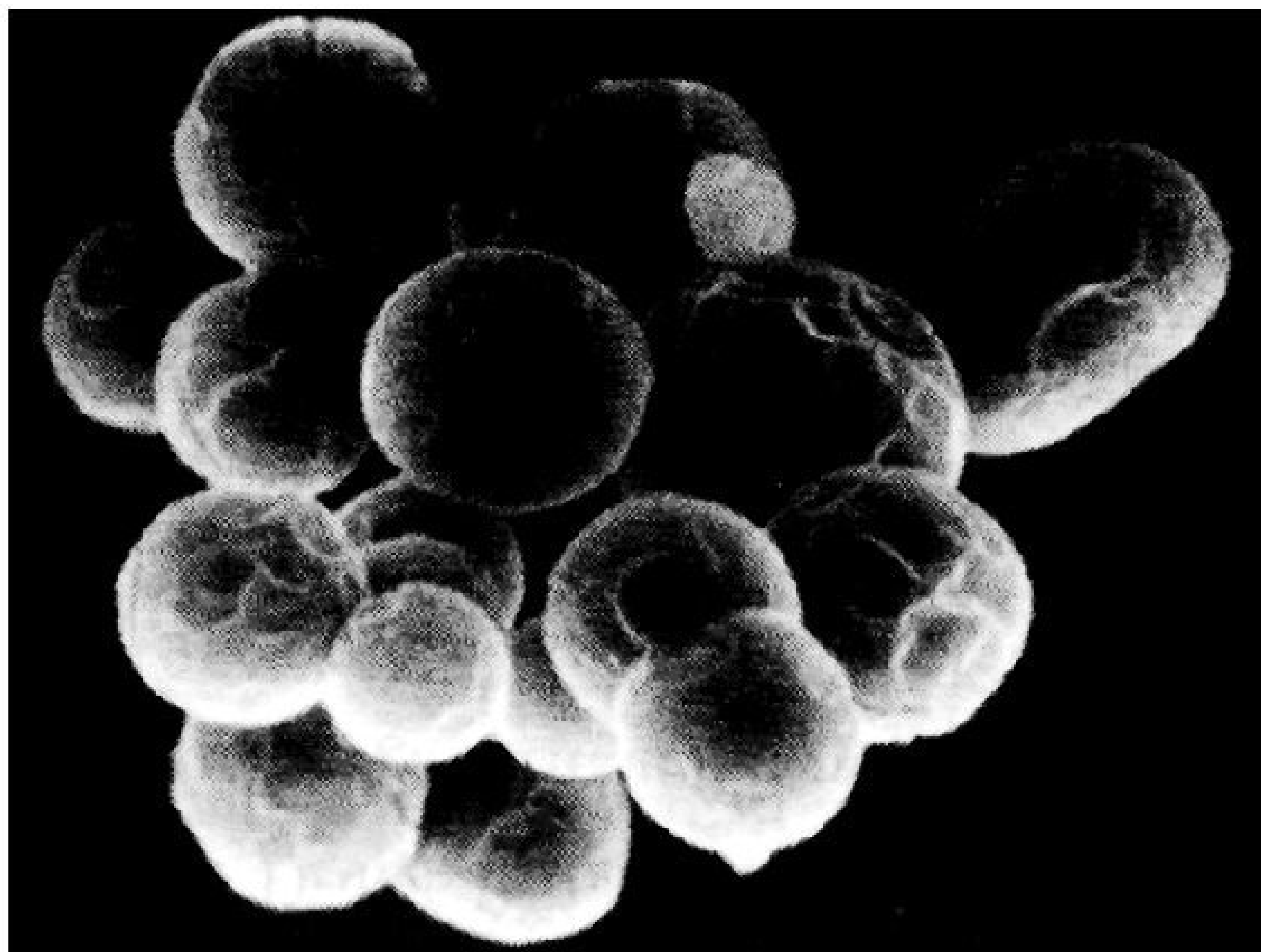


图 14-6　微球电镜照片

酯丙交酯共聚物、谷氨酸多肽、聚己内酯等。这些聚合物都表现出一定的降解、溶蚀的特性。降解是聚合物断键、分子量减小直至成为单体的过程，而溶蚀是指可分解的小分子脱离聚合物的过程。

（三）微球的制备

根据材料和药物的性质不同可以采用不同的微球制备方法。

1. 明胶微球　用明胶等天然高分子材料，以乳化交联法制备微球（图 14-7）。以药物和材料的混合水溶液为水相，用含乳化剂的油为油相，混合搅拌乳化，形成稳定的 W/O 型或 O/W 型乳状液，加入化学交联剂（如产生胺醛缩合或醇醛缩合反应），可得粉末状微球。其粒径通常在 1～100μm 范围内。油相可采用蓖麻油、橄榄油或液状石蜡等。油相不同，微球粒径亦不相同。不同交联剂对微球质量也有影响，如用甲醛交联形成的明胶微球表面光滑，而戊二醛交联形成的微球表面有裂缝，这可能会对释药产生不同的影响。

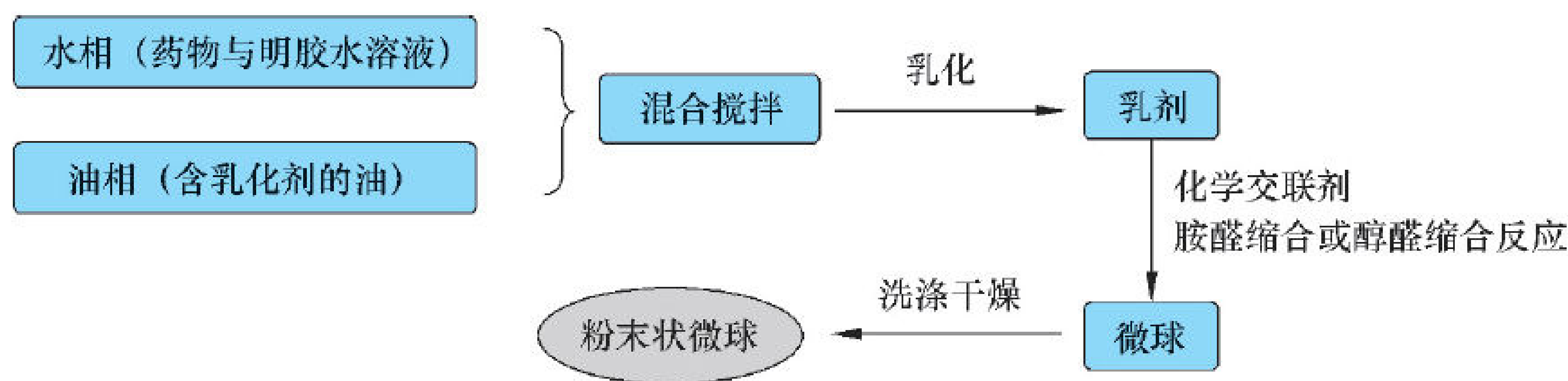


图 14-7　乳化交联法制备明胶微球的工艺流程

现已成功制备米托蒽醌、盐酸川芎嗪、硫酸链霉素、卡铂、莪术油等明胶微球。例如卡铂肺靶向明胶微球的制备：以药物的明胶水溶液为分散相，以液状石蜡为连续相加入乳化剂搅拌乳化，得稳定的乳状液，用甲醛交联，洗涤干燥，得圆整粉末状、在水中分散性好的微球，载药量 23.76%，粒径在 5.0～28.6μm 范围的微球占总数的 91.8%。

亦可用两步法制备微球，即先采用本法（或其他方法）制备空白微球，再选择既能溶解药物、又能浸入空白明胶微球的适当溶剂系统，用药物溶液浸泡空白微球后干燥即得。两步法适用于对水相和油相都有一定溶解度的药物，例如用两步法制得米托蒽醌肺靶向明胶微球。

2. 白蛋白微球　白蛋白微球可用液中干燥法或喷雾干燥法制备。制备白蛋白微球的液中干燥

法以加热交联代替化学交联，使用的加热交联温度不同（100～180℃），微球平均粒径不同，在中间温度（125～145℃）时粒径较小。

喷雾干燥法将药物与白蛋白的溶液经喷嘴喷入干燥室内，同时送入干燥室的热空气流使雾滴中的水分快速蒸发、干燥，即得微球。如将喷雾干燥得的微球再进行热变性处理，可得到缓释微球。以喷雾干燥前的白蛋白的溶解度作为 100%，则喷雾干燥后空白白蛋白微球的溶解度为 99.17%，再经 120℃ 热变性处理 3h、6h、12h、24h，其溶解度分别为 79.92%、13.02%、8.47%、2.06%。由于热变性后白蛋白的溶解度降低，所以微球的释放速率亦相应降低。

目前国内已研制成功的白蛋白微球有顺铂、硫酸链霉素、米托蒽醌、左旋多巴、环磷酰胺等。

3. 淀粉微球　淀粉微球商品 Pharmacia、Uppsala（瑞典），系由淀粉水解后再经乳化聚合制得。其微球在水中可膨胀而具有凝胶的特性，粒径 1～500μm，降解时间从数分钟到几小时。用于动脉栓塞的淀粉微球商品名 Spherex，可混悬于生理盐水中，在酶存在下水解半衰期为 20～30min。

淀粉微球可用甲苯、氯仿、液状石蜡为油相，以脂肪酸山梨坦 60 为乳化剂，将 20%的碱性淀粉分散在油相中，形成 W/O 型乳状液，升温至 50～55℃，加入交联剂环氧丙烷适量，反应数小时后，去除油相，分别用乙醇、丙酮多次洗涤干燥，得白色粉末状微球，粒径范围 2～50μm（图 14-8）。以亚甲蓝为模型药物，可用二步法将药物水溶液浸入空白微球中，亦可将药物混悬在碱性淀粉的油相中，再制成微球，但载药量以二步法为高。

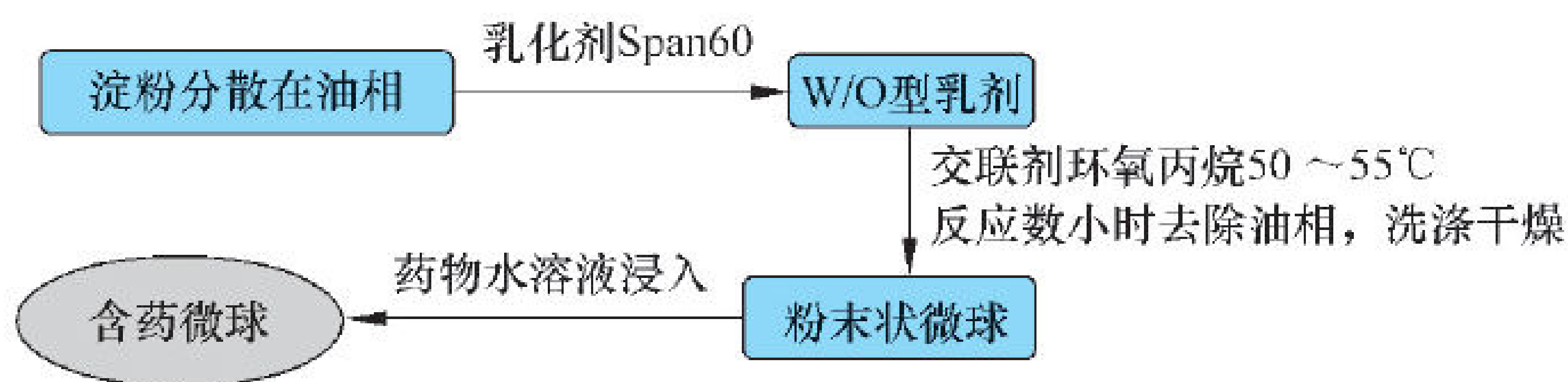


图 14-8　制备淀粉微球的工艺流程

4. 聚酯类微球　聚酯类微球可用液中干燥法制备。以药物与聚酯材料组成挥发性有机相，加至含乳化剂的水相中搅拌乳化，形成稳定的 O/W 型乳状液，加水萃取（亦可同时加热）挥发除去有机相，即得微球。采用本法制备的有醋酸地塞米松聚丙交酯微球、利福平聚乳酸微球、氟尿嘧啶聚乳酸微球、胰岛素聚 3-羟基丁酸酯微球、疫苗（破伤风、白喉、痢疾、乙肝等）PLGA 微球、醋酸亮丙瑞林 PLGA 微球、霍乱疫苗 PLA-PEG 微球、左炔诺孕酮 PLA-PEG 微球、18-甲基炔诺酮 PLA-PLGA 微球等。

醋酸亮丙瑞林微球注射剂（缓释 1 个月），用于子宫内膜异位症、子宫肌瘤、绝经前乳腺癌、前列腺癌、中枢性性早熟症等。成人用一般 1 月 1 次，皮下给药。其制备工艺为：将载体材料 PLA 溶于二氯甲烷中形成油相（O 型）（0.6g・L^{-1}），亮丙瑞林溶于纯化水中形成水相（W 型）。将油相加入水相中涡旋混合成初乳（W/O 型），高速搅拌下将初乳注入 100ml 0.25%聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）溶液中成复乳（W/O/W 型），继续搅拌 4h 除去二氯甲烷，5μm 微孔滤膜过滤收集微球。加 0.8%聚山梨酯 80 溶液 2ml，离心水洗，反复 3 次，弃去上层漂浮物，5μm 微孔滤膜过滤，纯化水淋洗 3 次，置真空干燥器干燥过夜，过筛，即得。

五、迟释制剂的制备

（一）肠溶片剂及胶囊

为防止药物在胃内分解失效、对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放，可对片剂包肠溶

衣或制成肠溶胶囊。需要制成肠溶制剂的药物有：① 遇胃液能起化学反应、变质失效的药物；② 对胃黏膜具有较强刺激性的药物；③ 有些药物如驱虫药、肠道消毒药等希望在肠内起作用，在进入肠道前不被胃液破坏或稀释；④ 有些在肠道吸收或需要在肠道保持较长的时间以延长其作用的药物。

1. 肠溶包衣片 肠溶衣片是在胃中保持完整而在肠道内崩解或溶解的包衣片剂。

(1) 肠溶衣材料：常用的肠溶衣材料有醋酸纤维素酞酸酯（CAP）、羟丙甲基纤维素酞酸酯（HPMCP）、聚丙烯酸树脂Ⅱ号和Ⅲ号、虫胶、聚乙烯醇酞酸酯（PVAP）、苯乙烯马来酸共聚物等。

(2) 肠溶包衣法：肠溶包衣可先将片剂在包衣锅中包数层粉衣至片面棱角消失后，再加肠溶衣材料包至适当层数后，再包糖衣数层（以免在包装运输过程中肠衣受到损坏），然后打光。目前一般应用聚丙烯酸树脂类或购买的成品包衣粉包肠溶衣时，包衣过程同包薄膜衣一样，直接向片面上喷洒肠溶包衣液，包成肠溶薄膜衣，省时、省力，而且效果良好。

包衣方法有包衣锅包衣法、流化包衣法以及利用高效包衣机进行包衣。

2. 肠溶胶囊 肠溶胶囊剂系指硬胶囊或软胶囊经药用高分子材料处理或用其他适宜方法加工而成。其囊壳不溶于胃液，但能在肠液中崩解、溶化、释放出胶囊中活性成分。

3. 处方举例

例 14-13：奥美拉唑肠溶胶囊

【丸芯的制备】 ① 泛丸粉料的配制：奥美拉唑、甘露醇、糊精三者的重量比为 1∶3∶1，以等量递增法加入 1.4%的磷酸氢二钠，置于快速搅拌制粒机中混合 2min，取出粉碎并过 120 目筛待用。② 小丸的泛制：将自制的 30～40 目淀粉丸芯置于 BZJ-360M 包衣造粒机中，以 5%PVP K30 乙醇液作为黏合剂。调整合适的主机转速、喷浆、加料速度进行泛丸至小丸具有一定的粒度、外观圆整时取出，于 50℃真空干燥箱中干燥 2h，取 16～20 目小丸待用。

【隔离层包衣】 ① 隔离层液的配制：取适量 PVP K30 溶解于无水乙醇成 6%PVP K30 乙醇液，边搅拌边加入滑石粉，配制成 20%的滑石粉混悬液。② 隔离层的包衣：取上述制备的16～20 目小丸，置于多功能造粒包衣机中采用空气悬浮包衣法进行包衣，至衣层增重为原小丸重量的 20%。包衣控制条件如下：进气温度为 50℃，雾化压力为 0.3mPa，喷浆速度为 $35ml \cdot min^{-1}$。

【肠溶包衣】 ① 肠溶衣液的配制：取聚丙烯酸树脂Ⅱ号，溶于适量无水乙醇中，放置过夜至溶解完全，再加入乙醇配成 6%的聚丙烯酸树脂液，加入 15%的聚山梨酯 80、邻苯二甲酸二乙酯为增塑剂，搅拌均匀，过 100 目筛。② 肠溶包衣：取已包隔离层的小丸置于多功能造粒包衣机中，采用空气悬浮包衣法进行喷液包衣，直至衣层增重为包隔离层丸重的 8%。包衣条件除喷浆速度为 $15ml \cdot min^{-1}$外，其余条件同隔离层包衣。

【肠溶胶囊的制备】 取上述制备的肠溶小丸，加入适量自制的淀粉小丸作为重量调整剂，于胶囊填充机中填充，每一胶囊装量为 240mg，含奥美拉唑 20mg。

（二）结肠定位制剂

1. 结肠定位制剂的概念 口服结肠定位释药制剂（oral colon drug delivery system，OCDDS）系指用适当方法，使药物口服后避免在胃、十二指肠、空肠和回肠前端释放药物，运送到回盲肠部后释放药物而发挥局部和全身治疗作用的一种给药系统，是一种定位在结肠释药的制剂。近年来这种给药系统普遍受到关注，人们逐渐认识到结肠在药物吸收及局部治疗方面所体现的优势。与胃和小肠的生理环境比较，结肠的转运时间较长，而且酶的活性较低，因此药物的吸收增加，这种生理环境对结肠定位释药很有利，而且可延迟药物吸收时间，对于受时间节律影响的疾病，

如哮喘、高血压等有一定意义。

2. 结肠定位制剂的优点　①提高结肠局部药物浓度，提高药效，有利于治疗结肠局部病变，如溃疡性结肠炎、结肠癌和便秘等；②结肠给药可避免首过效应；③有利于多肽、蛋白质类大分子药物的吸收，如激素类药物、疫苗、生物技术类药物等；④固体制剂在结肠中的转运时间很长，可达 20～30h，因此结肠定位释药制剂的研究对缓、控释制剂，特别是日服 1 次制剂的开发具有指导意义。

3. 结肠定位制剂的分类　根据释药原理可分为 3 种类型：

（1）时控型：根据制剂口服后到达结肠所需时间，用适当方法制备具有一定时滞的时间控制型制剂，即口服后 5～12h 开始释放药物，可达结肠靶向转运的目的。大多数此类制剂由药物贮库和外面包衣层或控制塞组成，此包衣或控制塞可在一定时间后溶解、溶蚀或破裂，使药物从贮库内芯中迅速释放，发挥疗效。

（2）pH 敏感型：是利用在结肠较高 pH 环境下溶解的 pH 依赖性高分子聚合物，如聚丙烯酸树脂、醋酸纤维素酞酸酯等，使药物在结肠部位释放发挥疗效。有时可能因为结肠病变或细菌作用，其 pH 低于小肠，使药物在结肠不能充分释药，因此此类系统可和时控型系统结合，以提高结肠定位释药的效果。

（3）生物降解型：结肠中细菌的含量要比胃和小肠中多，生物降解型系统是利用结肠中细菌产生的酶对某些材料具有专一的降解性能制成，可分为材料降解型和前体药物型。降解材料目前研究较多的是合成的偶氮聚合物和天然的果胶、瓜尔胶、壳聚糖和 α-淀粉等。前体药物研究最多且已有应用于临床的主要是偶氮降解型的 5-氨基水杨酸前体药物，如奥沙拉嗪（Olsalazine）、巴柳氮（Balsalazide）等，在结肠内细菌所产生的偶氮还原酶的作用下，偶氮键断开，释放 5-氨基水杨酸发挥治疗作用。

4. 处方举例

例 14-14：甲硝唑结肠定位微丸的制备

【载药微丸的制备】①在搅拌情况下往纯化水中加入 HPMC K15 和 PEG 4000，待溶解后加入经气流粉碎的微粉化甲硝唑原料药，搅拌 5min 后通过胶体磨 10 次，使粒径进一步减小，制得药物混悬液；②在 GLATT 底喷式流化床中加入 30～36 目的空白丸芯 0.5kg，按下列工作参数预热物料：流化风量 $50m^3 \cdot h^{-1}$，进风温度 50℃；③当物料温度达到 40℃时开始将药物混悬液喷液上药，喷液过程保持物料在 30℃，工作参数如下：流化风量 $80m^3 \cdot h^{-1}$，进风温度 45℃，喷嘴直径 1mm，雾化压力 115Pa，喷液速度约 $15g \cdot min^{-1}$；④喷液结束后将进风温度调至 60℃以干燥物料（图 14-9）。

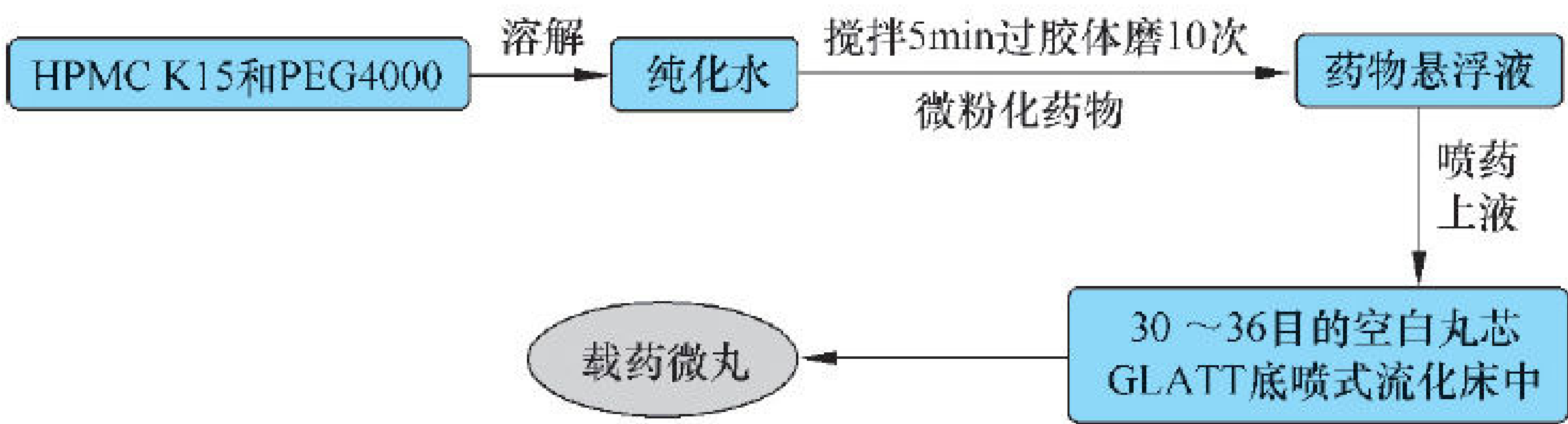


图 14-9　制备甲硝唑载药微丸的工艺流程

【结肠定位微丸的制备】　①时控型结肠定位微丸的制备：将载药微丸 25g 置于自制流化床中，调节流化气流和雾化气流的大小，使物料达到理想的流化状态，待物料温度稳定在 40℃时开始喷

HPMC 水溶液，达到设定增重后再喷 EC 水分散体。包衣结束后干燥 10min。时控型结肠定位微丸 6h 释药量在 20%左右。② pH 依赖型结肠定位微丸的制备：将载药微丸 25g 置于自制流化床中，调节流化气流和雾化气流的大小，使物料达到理想的流化状态，待物料温度稳定在 35℃时开始喷 EC 水分散体，达到设定增重后再喷 Eudragit L30D255 水分散体。包衣结束后干燥 10min，停机取出微丸，放 40℃烘箱老化处理 2h。该制剂 6h 释药量 25%左右（图 14-10）。



图 14-10 制备甲硝唑 pH 依赖型结肠定位微丸的工艺流程

（三）脉冲制剂

1. 概述 缓释、控释制剂对患者提供连续释放的供药方式对有些疾病并不一定适合，如心绞痛的患者只需要短时间用硝酸甘油，妇女避孕可根据排卵周期间歇性给予避孕药，糖尿病患者一般在进食以后才更需用胰岛素等；此外，治疗心律不齐、通过抑制胃酸控制胃溃疡、免疫调节、癌症化疗等均有类似情况。根据这种临床对供药方式的特殊需要，逐渐发展了可按病情需要释药的脉冲式和自调式制剂。

近年来，时辰药理学（chronopharmacology）的研究表明某些疾病的发作也显示出生理节奏的变化，因此，给药系统可按照时辰药理学原理适时地释放药物，可按预定时间单次或多次地释放药物。

2. 脉冲式给药系统 对刺激敏感的聚合物可因外界的信号而改变其结构和性质，从而改变载体中药物的释放速率。

（1）磁性触发式给药：本系统的聚合物骨架中，同时分散有药物和磁粒，释放速率可由外界磁场控制，取决于外加磁场的性质和聚合物骨架的机械特性。

（2）超声波触发式给药：超声波可以引起有些聚合物降解而加速药物释放。例如，氟尿嘧啶（Fu）乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）环制法如下：将 EVA 先做成管状（壁厚 0.6mm），填入 Fu 的水性混悬液，用单体氰基丙烯酸烷酯聚合黏合成环状（环内径 14mm，外径 20mm），即得。将该环放在盛有 10ml 纯化水的 37℃恒温释放池中，1MHz 超声发生器与之相距 3cm，超声 30min，发现超声后释放速率加大，且释放速率与超声的强度（以 $W \cdot cm^{-2}$ 为单位表示）成正比。

（3）温度触发式给药：用热敏聚合物可制成温度触发式给药系统。如热敏水凝胶可随温度的变化发生可逆性的膨胀和收缩，应用时膨胀的程度和速率、转变的温度对释放都很重要。常用的水凝胶是丙烯酰胺的 *N*-取代物，特别是 *N*-异丙基丙烯酰胺 IPAAm，它在接近 34℃时，温度升高凝胶收缩，其网状结构中的溶剂即被挤出。另外，IP AAm 和甲基丙烯酸丁酯（BMA）的无规则共聚物，可在 20～30℃之间膨胀和收缩，即温度升高到 30℃（0～24h）含水量下降即收缩，温度降低到 20℃（24～48h）系统吸水膨胀。用此共聚物制成的温度触发式给药系统，由温度变化控制胰岛素的释放和扩散，即凝胶收缩而使胰岛素的扩散增多，温度降低复原后，凝胶膨胀而扩散百分率保持不变，此后温度又升高，引起收缩而扩散增多。

（4）pH 与电场触发式给药：聚甲基丙烯酸（PMAA）膜的水合作用可通过直接电诱导和膜内 pH 变化来控制。pH 升高引起羧基的解离，使聚合物水合程度增大。开始 pH 值为 3 时水合程度低，到 T_0时 pH 值从 3 升高到 6，水合程度迅速升高，到 T_1时 pH 值从 6 降到 3，水合程度立即降

至初始值附近。

PMAA 膜水合程度不仅可随 pH 变化亦可通过跨膜电场的变化来实现，因为电扩散过程可引起膜内的 pH 或离子强度的变化，从而使膜膨胀或收缩；同时静电作用也可以影响带电溶质的电泳或介质的电渗，从而改变带电溶质在膜界面的分配和透过性。

(5) 定时释放式给药：高血压患者的血压有昼夜节律性，往往凌晨后血压最高，因此抗高血压药在凌晨开始释药符合时间治疗学的要求。如盐酸地尔硫卓脉冲片，由盐酸地尔硫卓、淀粉与交联 PVP 混合过 100 目筛 3 次，加黏合剂制成软材，过 20 目筛制粒，50～60℃ 干燥 30min，过 18 目筛整粒，加入润滑剂均匀压片得片芯（内含地尔硫卓 30mg）。以疏水性巴西棕榈蜡、蜂蜡与致孔剂为包衣材料，先混匀加热熔融，室温冷却，粉碎过筛得包衣用颗粒。先将每片量的 37.5%的包衣用颗粒填入冲模内，将片芯置中心后用 62.5%包衣用颗粒盖在片芯周围和上面，在设定的压力和时间下压成脉冲片。pH 值 1.2～7.2 时不影响盐酸地尔硫卓的脉冲释放。

3. 自调式给药系统 自调式给药系统由体内信号自动调节释药。如胰岛素依赖型糖尿病是由于生理性的血中葡萄糖浓度所控制的胰腺分泌胰岛素反馈机制破坏所引起。目前大多数治疗为近用餐时（估计血糖水平将会升高）注射胰岛素。如果能用血糖浓度的升高来激发给药系统胰岛素的分泌，即葡萄糖自动反馈系统，就得到胰岛素的自调式给药系统。

(1) 竞争结合型自调式给药：是基于生物调节和控制释放相结合的原理，应用伴刀豆球蛋白 A（ConA，一种外源性植物凝集素）与葡萄糖和糖基化胰岛素（G-胰岛素）的竞争性结合而制成的。ConA 固定在琼脂糖凝胶小珠骨架上以阻止 ConA 通过膜扩散。G-胰岛素与 ConA 结合物包裹于既能透过糖基化胰岛素又能透过葡萄糖的聚合物膜中。葡萄糖能以正比于其浓度的速率扩散通过膜，一旦进入膜内，葡萄糖与 G-胰岛素竞争 ConA 上的糖结合部位，使 G-胰岛素从 ConA 上释放并扩散出膜，起降低血糖的作用。

G-胰岛素主要有两种，即琥珀酰氨基苯基-α-D-吡喃葡萄糖胰岛素（SAPG-胰岛素）和琥珀酰氨基苯基-α-D-吡喃甘露糖胰岛素（SAPM-胰岛素）。它们与 ConA 的结合物固定在琼脂糖小珠上，再用醋酸纤维素膜或聚碳酸酯膜包囊。试验发现其释放 G-胰岛素存在较长的时滞，即其释放胰岛素晚于体内的实际需要，主要原因与大分子透过膜的缓慢扩散有关。

(2) 机械化学泵给药：设计胰岛素的机械化学泵给药系统，可以用聚甲基丙烯酸凝胶具有随 pH 的改变而发生体积改变的性质，利用有葡萄糖参加的反应来控制：当血糖过高，葡萄糖在有葡萄糖氧化酶的参加时，与水和 O_2 反应产生葡萄糖酸，导致 pH 下降使凝胶的体积增大。

胰岛素的机械化学泵不需要电子元件，而是由 3 个并列隔室组成的泵。隔室 Ⅰ 含有胰岛素制剂。隔室 Ⅱ 为液体空间，它可以因为隔室 Ⅲ 内的凝胶（结合有葡萄糖氧化酶）遇室外较高浓度的葡萄糖而引起 pH 下降，导致膨胀并将压力传送给隔室 Ⅰ，推动胰岛素的释放，血糖水平正常时隔室 Ⅲ 收缩到正常状态。

胰岛素自调式系统也可以通过 pH 变化而改变聚合物的通透性来实现自调。如在纤维素微孔膜上嫁接聚丙烯酸后，再固定葡萄糖氧化酶，则可制得一种对葡萄糖敏感纤维素膜。一般情况下，纤维素膜微孔处的聚丙烯酸链处于舒展状态，微孔关闭，一旦外界葡萄糖浓度升高，膜上会产生葡萄糖醛酸引起系统 pH 下降，聚丙烯酸链开始卷曲，微孔自动打开，释放胰岛素。

4. 处方举例

例 14-15：盐酸维拉帕米渗透泵型脉冲控释片的制备

【片芯的制备】 ① 含药层：将含药层原辅料分别过 60 目筛，取盐酸维拉帕米 240mg、聚氧乙

烯 N750 100mg、氯化钠 24mg、PVP K-30 32mg，混匀，加 95%乙醇制软材，过 20 目筛制粒，45℃干燥 12h，过 18 目筛整粒，加入 1%硬脂酸镁，混匀，备用；② 助推层：取聚氧乙烯 WSR303 85mg、氯化钠 15mg、HPMC 7mg 和黑色氧化铁 2mg，混匀，加无水乙醇制软材，过 20 目筛制粒，45℃干燥 12h，过 18 目筛整粒，加入 1%硬脂酸镁，混匀，备用；③ 压片：将含药层与助推层颗粒分别加至 11mm 的浅凹冲中，压制成黑白双色的双层渗透泵片芯，硬度在 $10kg \cdot mm^{-2}$。

【片芯的包衣】 ① 时滞衣：取适量羟乙基纤维素溶于 50%乙醇中，搅拌 12h，制成固含量为 5%的包衣液。将片芯置包衣锅内，转速 $20r \cdot min^{-1}$，包衣液喷速 $8 \sim 10ml \cdot min^{-1}$，片床温度 45℃，时滞衣膜每片增重 120mg；② 控释衣：取醋酸纤维素-致孔剂羟丙基纤维素 HPC（7∶3，w/w）溶于丙酮-乙醇（10∶1，v/v）中，搅拌 12h，制成固含量为 4%的包衣液；③ 包衣：将片芯置包衣锅中，转速 $30r \cdot min^{-1}$，包衣液喷速 $6 \sim 8ml \cdot min^{-1}$，片床温度 35℃，控释衣膜增重 8%。

【制孔】 在含药层一侧（白色）机械制孔，形成两个孔径为 0.9mm 的释药孔（深度以刚穿透控释衣膜），即得盐酸维拉帕米渗透泵型脉冲控释片。

【注解】 试验表明该制剂在不同释放介质中药物释放时滞均在 3～4h，此时制剂应进入小肠部位，能有效根据原发性高血压和心绞痛的发病规律释药。

第 3 节 缓释与控释制剂的质量评价

一、体外释放度试验

体外试验是筛选处方、确定工艺的重要手段，并对制剂的质量控制有着重要作用。《中国药典》（2010 年版）收载的缓释、控释制剂体外试验方法为体外药物释放度试验，该方法模拟体内消化道条件（如温度、介质的 pH、搅拌速率等），对制剂进行药物释放度试验，最后制订出合理的体外药物释放度试验方法，以监测产品的生产过程并对产品进行质量控制。

1. 仪器装置 除另有规定外，缓释、控释制剂的体外药物释放度试验可采用溶出度测定仪进行。《中国药典》（2010 年版）附录收载了测定溶出速率的 3 种方法：转篮法、桨法和小杯法。通常水溶性药物制剂选用转篮法，难溶性药物制剂选用桨法，小剂量药物选用小杯法。此外用于缓释、控释制剂释放度测定的方法还有：

（1）转瓶法：转瓶法（the rotating bottle method）是将 6 只圆筒状瓶固定在可旋转的支架上，瓶浸在 37℃±0.5℃的水浴中，筒状瓶内径 25mm，长 100mm，瓶口用聚丙烯塞，此法适用于小丸类型制剂。

（2）流室法：流室法（flow-through cell dissolution method）仪器由流室、泵、释放介质贮存器和水浴等组成，药片等供试品放在流池中，由泵输入介质，使药物的释放液流出后测定浓度，泵的流速为 $4.8ml \cdot min^{-1}$ 和 $16ml \cdot min^{-1}$。此种装置有较好的漏槽状态，特别适用于溶解度小的药物。

2. 温度控制 缓释、控释制剂模拟体温应控制在 37℃±0.5℃。

3. 释放介质 去空气的新鲜纯化水为最佳的释放介质，也可根据药物的溶解特性、处方要求、吸收部位等选择人工胃液、人工肠液、$0.1mol \cdot L^{-1}$ 盐酸溶液、pH 值 6.8 或 pH 值3～8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质。难溶性药物在测定释放度时往往在人工胃液或人工肠液中加入某种表面活性剂（如 0.01%～0.2%聚山梨酯 80、0.5%～1%十二烷基硫酸钠、0.5%以下的十二烷基硫酸钠等）。介质的体积要能使药物溶出保持较好的漏槽状态，一般要求不少于形成药物饱和溶液量

的 3 倍，并脱气。

4. 取样时间点　缓释、控释制剂的体外释放试验应能反映受试制剂释药速率的变化特征，且能满足统计学处理的需要，释药全过程的时间不应低于给药的间隔时间，且累积释放百分率要求达到 90%以上。除另有规定外，通常将释药全过程的数据作累积释放百分率—时间的释药曲线图，制订出合理的释放度检查方法和限度。

缓释制剂从释药曲线图中至少选出 3 个取样时间点，第一点为开始 0.5～2h 的取样时间点，累积释放量控制在约 30%，用于考察药物是否有突释；第二点为中间的取样时间点，为4～6h，累积释放量约 50%，用于确定释药特性；最后的取样时间点累积释放量在 75%以上，用于考察释药是否基本完全。此 3 点可用于表征体外缓释制剂药物释放度。

控释制剂除以上 3 点外，还应增加两个取样时间点，此 5 点可用于表征体外控释制剂药物释放度。释放百分率的范围应小于缓释制剂，如果需要，可以再增加取样时间点。

多于一个活性成分的产品，要求对每一个活性成分均按以上要求进行释放度测定。

5. 药物释放试验模型的拟合　缓释制剂的释药数据可用一级方程和 Higuchi 方程等拟合，即

$$\ln(1-M_t/M_\infty)=-kt\text{（一级方程）} \tag{14-5}$$

$$M_t/M_\infty=kt^{1/2}\text{（Higuchi 方程）} \tag{14-6}$$

控释制剂的释药数据可用零级方程拟合，即

$$M_t/M_\infty=kt\text{（零级方程）} \tag{14-7}$$

以上各式中，M_t为 t 时间的累积释放量；M_∞为∞时累积释放量；M_t/M_∞为 t 时累积释放百分率。拟合时以相关系数（r）最大而均方差（MSE）最小的为拟合结果最好。

二、体内评价方法

1. 动物药动学评价　在开发研究国内外尚未上市的缓释、控释制剂时，进行人体试验前应进行动物药动学评价，以考察所研究制剂单次给药和多次给药后的药物动力学行为，并与已上市的普通制剂比较，验证所研究制剂的释药特征。另外仿制缓释、控释制剂时，也应将所研究制剂与被仿制产品进行体外释放度比较，在条件许可时进行动物药动学试验。

在缓释、控释制剂药动学试验中，试验动物选择原则：采用 6 只以上体重差值不超过 1.5kg 的成年 beagle 狗或杂种狗进行试验。参比制剂选择有两种情况，即质量合格的普通制剂或质量合格的上市被仿制产品。

动物药物动力学评价内容包括单次给药研究和多次给药达稳态研究。因为研究方法是与参比制剂比较释药特征，所以，试验设计可参考生物利用度试验。

2. 缓释、控释制剂人体生物利用度评价

（1）评价目的：① 与参比制剂比较，在吸收程度与速度上有无差异；② 是否有明显的缓释、控释特征；③ 多次给药时血药浓度达稳态的速度与程度，稳态血药浓度的波动情况；④ 体内缓释、控释特征与体外释放试验是否有相关性；⑤ 缓释、控释特征是否受食物的影响。

（2）缓释、控释制剂生物等效性评价方法

1）单剂量给药试验：旨在比较受试者于空腹状态下单剂量服用缓释、控释制剂与参比制剂的吸收速度和吸收程度，并确认受试制剂的缓释、控释药动学特征。

2）多次给药试验：旨在比较缓释、控释制剂与参比制剂多次连续用药达稳态时，药物的吸收程度、稳态血药浓度和波动情况。

3）食物影响试验：食物可以影响胃肠道 pH、胃肠蠕动、胃排空速率及肝血流量等，对药物

的吸收产生影响，对缓释、控释制剂而言，这一问题尤其突出。因为，缓释、控释制剂中每剂含药量都较大，常为普通制剂的一至数倍，若所含药物在某一食物影响下迅速地全部释放出来，则将对患者产生十分不利的后果。

美国 FDA 在审批仿制的缓释、控释制剂时，除要求传统的空腹给药试验外，规定进行食物影响试验。

（3）生物利用度评价参数：单剂量试验应提供 $AUC_{0\to\infty}$、$AUC_{0\to t}$、C_{max}、t_{max}、F、MRT 等参数及血药浓度时间曲线。

多剂量达稳态试验应提供 C_{max}、C_{max}^{ss}、t_{max}、$AUC_{0\to\infty}$、DF、$AUC_{0\to\tau}$、F、MRT、有效血药浓度维持时间等参数及稳态时血药浓度时间曲线等。

（4）等效性检验标准：参比制剂为缓释、控释制剂时，供试品与参比制剂的 $AUC_{0\to t}$ 或 $AUC_{0\to\infty}$ 比值的 90%可信限在 0.80～1.25 置信区间内；供试品与参比制剂的 C_{max} 或 C_{max}^{ss} 比值的 90%可信限在 0.70～1.43 置信区间内；供试品与参比制剂的 $AUC_{0\to t}$ 或 $AUC_{0\to\infty}$、C_{max} 或 C_{max}^{ss} 的双单侧 t 检验均得到 $P<0.05$ 的结果，$t_1 \geq t_{1\to\infty}(v)$ 与 $t_2 \geq t_{1\to\infty}(v)$ 同时成立；t_{max} 经非参数法检验无差异，则认为供试品与参比制剂为生物等效制剂。

参比制剂为普通制剂时，供试品与参比制剂的 $AUC_{0\to\infty}$ 比值的 90%可信限在 0.80～1.25 置信区间内，双向单侧 t 检验 $P<0.05$，$t_1 \geq t_{1\to\infty}(v)$、$t_2 \geq t_{1\to\infty}(v)$，则认为供试品与参比制剂为吸收程度上的生物等效制剂；C_{max}、DF 和 C_{max}^{ss} 有显著降低，t_{max} 有显著延长，表明供试品具有缓释、控释特征。

三、体内试验与体外试验相关性

1. 概念 体内、体外相关性，系指由制剂产生的生物学性质或由生物学性质衍生的参数（如 t_{max}、C_{max} 或 AUC），与同一制剂的物理化学（如体外释放行为）之间，建立了合理的定量关系。

缓释、控释制剂要求进行体内外相关性试验，它应反映整个体外释放曲线与血药浓度—时间曲线之间的关系。只有当体内外具有相关性，才能通过体外释放曲线预测体内情况。

2. 体内外相关性的种类 可归纳为 3 种：① 体外释放曲线与体内吸收曲线（即由血药浓度数据得到的曲线）上对应的各个时间点应分别相关，这种相关简称点对点相关，表明两条曲线可以重合。② 应用统计矩分析原理建立体外释放的平均时间与体内平均滞留时间之间的相关。由于能产生相似的平均滞留时间可有很多不同的体内曲线，因此体内平均滞留时间不能代表体内完整的血药浓度-时间曲线。③ 将一个释放时间点（$t_{0.5}$、$t_{0.9}$ 等）与一个药代动力学参数（如 AUC、C_{max} 或 t_{max}）之间单点相关，但它只说明部分相关。

《中国药典》（2010 年版）二部附录中规定，缓释、控释制剂体内外相关性，系指体内吸收相的吸收曲线与体外释放曲线之间对应的各个时间点回归，得到直线回归方程的相关系数符合要求，即可认为具有相关性。体内吸收百分率-时间的体内吸收曲线可根据单剂量交叉试验所得血药浓度-时间曲线的数据换算得到，单室模型药物体内吸收率可用 Wagner-Nelson 方程计算，双室模型药物则用 Loo-Rigelman 方程计算。当药物释放为体内药物吸收的限速因素时，可利用线性最小二乘法回归原理，将同批试样体外释放曲线和体内吸收相吸收曲线上对应的各个时间点的释放百分率和吸收百分率回归，如直线的相关系数大于临界相关系数（$P<0.01$），可确定体内外相关。

学习重点

本章主要涉及口服缓释、控释、迟释制剂。缓释制剂指用药后能在较长时间内持续释放药物以达到长效作用的制剂；控释制剂指药物能在预定的时间内自动以预定速度释放，使血药浓度长时间恒定维持在有效浓度范围的制剂；迟释制剂为给药后不立即释放药物的制剂。缓释、控释制剂对于对半衰期短的或需要频繁给药的药物，可以减少服药次数；血药浓度“峰谷”波动小，血药浓度平稳；可减少用药的总剂量，因此可用最小剂量达到最大药效。缓释、控释制剂主要有骨架型和贮库型两种，释药原理主要有溶出、扩散、溶蚀、渗透压或离子交换作用。影响口服缓释、控释制剂设计的因素：理化因素包括剂量大小、pKa、解离度和水溶性、分配系数、稳定性等；生物因素包括生物半衰期、吸收、代谢等。缓释、控释制剂的设计中需要考虑：药物的选择，生物利用度，峰浓度与谷浓度之比，缓释、控释制剂的剂量等因素。缓释、控释制剂常用材料有骨架材料，包括不溶性骨架材料、生物降解骨架材料、亲水凝胶骨架材料；包衣材料，包括不溶性高分子材料、肠溶性高分子材料等。缓释、控释制剂体内、体外评价：体外释放度试验、体内生物利用度和生物等效性试验、体内外相关性等，保证缓释、控释制剂的安全性与有效性。

思考题

1. 设计缓释、控释制剂时应考虑的问题有哪些？
2. 缓释、控释制剂的释药原理及方法有哪些？
3. 缓释、控释制剂体外释放度的研究如何设计取样点？为什么？
4. 简述胃内滞留漂浮片的制备原理及其主要辅料。
5. 简述渗透泵片的组成及释药机制。

（翟光喜）

第15章

经皮给药系统

学习要求

1. 掌握经皮给药系统的概念、特点；经皮给药系统的吸收及影响因素。

2. 熟悉经皮给药系统的类型及组成；经皮给药系统的制备及质量评价；透皮吸收促进剂的应用。

3. 了解经皮给药系统的研究状况；常用高分子材料的特点；透皮吸收的研究技术。

第1节 概　　述

一、概述

1. 经皮给药系统的概念　经皮给药系统或称经皮治疗系统（transdermal drug delivery system 或 transdermal therapeutic system，TDDS 或 TTS）系指经皮给药的新剂型与新制剂，常用的剂型为贴剂。广义的经皮给药系统除贴剂以外，还包括应用于皮肤的软膏剂、硬膏剂、凝胶剂、涂剂、膜剂、涂膜剂、酊剂和气雾剂等。经皮给药系统既可以起局部治疗作用也可以起全身治疗作用，为疾病的治疗及预防提供了一种简单、方便和行之有效的给药方式。

皮肤一般被认为是分隔人体与外界环境的最主要屏障，主要抵御外来物质侵入机体和防止体内水分和营养成分的损失。最初的经皮给药主要用于治疗皮肤局部疾病，目前已有利多卡因、水杨酸、红霉素、苯扎氯铵、吲哚美辛等治疗局部疾病的贴剂上市。自1981年东莨菪碱透皮贴剂问世以来，国外已经有十余种透皮贴剂投入市场，包括硝酸甘油、雌二醇、芬太尼、尼古丁、可乐定、睾酮、硝酸异山梨酯、丁丙诺啡等。透皮贴剂近年来的发展势头十分强劲，据估计2007年的全球销售额达到约400亿美元，而2008年上市的格拉司琼透皮贴剂仅美国的销售额就达到1.3亿美元，显示出了诱人的市场潜力。

由于皮肤的屏障作用，除了硝酸甘油等少数药物以外，大部分药物透过皮肤的能力比较差，因此，往往需要使用透皮吸收促进剂。自20世纪90年代以来，离子导入、微针、超声波等应用于经皮给药系统的新技术不断涌现，显著改善了药物的皮肤透过性。

2. 贴剂的概念　本章所指的经皮给药系统，主要剂型是贴剂。贴剂（patches）系指可粘贴在皮肤上，药物可产生全身性或局部作用的一种薄片状制剂。贴剂可用于完整皮肤表面，也可用于有疾患或不完整的皮肤表面，其中用于完整皮肤表面的，能将药物输送并透过皮肤进入血液循环

系统的贴剂称为透皮贴剂，透皮贴剂主要产生全身性作用。

3. 贴剂的质量要求　①贴剂所用的材料与辅料应符合国家标准有关规定，无毒、无刺激性、性质稳定、与药物不发生相互作用；②贴剂根据需要可加入表面活性剂、乳化剂、保湿剂、防腐剂或抗氧剂等，透皮贴剂还可加入透皮吸收促进剂；③贴剂外观应完整光洁，有均一的应用面积，冲切口应光滑，无锋利的边缘；④药物可以溶解在溶剂中，填充入贮库，药物贮库中不应有气泡，并应无泄漏。混悬在制剂中的药物必须保证混悬、涂布均匀；⑤压敏胶涂布应均匀，用有机溶剂涂布，应按照《中国药典》残留溶剂测定法检查；⑥若采用乙醇等溶剂应在包装中注明“过敏者慎用”；⑦贴剂的含量均匀度、释放度、黏附力等应符合要求；⑧除另有规定外，贴剂应密封贮存；⑨贴剂应在标签中注明每贴所含药物剂量、总的作用时间及药物释放的有效面积；⑩除另有规定外，贴剂还应进行含量均匀度、释放度和微生物限度检查。

4. 经皮给药系统的特点　经皮给药系统与常用剂型如口服片剂、胶囊剂或注射剂等比较具有许多优点，但也有其局限性。

(1) 优点：①可避免口服给药可能发生肝脏的首过效应及药物在胃肠道中的代谢。②可减少或避免药物对胃肠道的副作用，如非甾体抗炎药长期给药可能会导致消化道溃疡，采用经皮给药可以避免。③长时间维持恒定的血药浓度或生理效应，增强了治疗效果，减少了副作用。一般剂型在用药后产生难以避免的血药浓度波动，即所谓的“峰谷”波动，而经皮给药系统利用相对固定的皮肤部位给药，在用药期间吸收速度和吸收总量不会出现明显变化，保证了血药浓度的恒定。④延长有效作用时间，减少用药次数，提高患者的依从性。一般口服制剂即便是缓控释制剂最多只能实现 1 天给药 1 次，而经皮给药系统可以实现数天或 1 周给药 1 次，极大地方便了患者用药。⑤通过改变给药面积调节给药剂量，减少个体间差异，且患者可以自主用药，随时停止用药。⑥局部作用的贴剂可以产生局部定位作用，提高了疗效。

(2) 缺点：①皮肤是限制体外物质吸收进入体内的生理屏障，大多数药物透过该屏障的速度都很小，一般给药后几小时才能起效，且多数药物不能达到有效治疗浓度；②水溶性药物的皮肤透过率非常低，虽然可以通过扩大给药面积或多次给药来增加透过程度，但这种方法容易增加对皮肤的刺激，患者顺应性差；③一些本身对皮肤有刺激性和过敏性的药物不宜设计成经皮给药系统。

二、经皮吸收过程

经皮给药系统主要应用于皮肤表面，起全身或局部治疗作用。在大多数情况下，药物需要透过皮肤才能发挥作用。

1. 皮肤的基本生理结构

(1) 皮肤的功能：皮肤指身体表面包在肌肉外面的组织，是人体最大的器官，主要有保护身体、排汗、感觉冷热和压力的功能。皮肤作为人体的最外层组织，覆盖全身，它能使体内各种组织和器官免受物理性、机械性、化学性和病原微生物性的侵袭，同时具有防止组织内的各种营养物质、电解质和水分损失的作用。皮肤中含有许多神经末梢，能感知冷、热、痛及压力等刺激，与外界环境接触时起保护、感觉、调节体温、分泌和排泄作用。正常成人的皮肤表面积为 1.5～2.0m^2，占全血 1/3 的血液在皮肤中流动，其厚度随部位不同而不同，一般在 0.5～4mm 之间。

(2) 皮肤中的水分含量：在角质层中只占 10%～25%，到了表皮层深部水分增多，在表皮下部可达到 70%。皮肤表面的 pH 值约为 4.2～5.6，偏酸性。到达皮肤深层逐渐变为中性，接近于体液的 pH 值 7.4。

（3）皮肤的结构：主要分为 3 个层次，即表皮、真皮和皮下组织。表皮又分为角质层和活性表皮层。皮肤中还有附属器官（如汗腺、皮脂腺、毛囊等）以及血管、淋巴管、神经等，如图 15-1 所示。

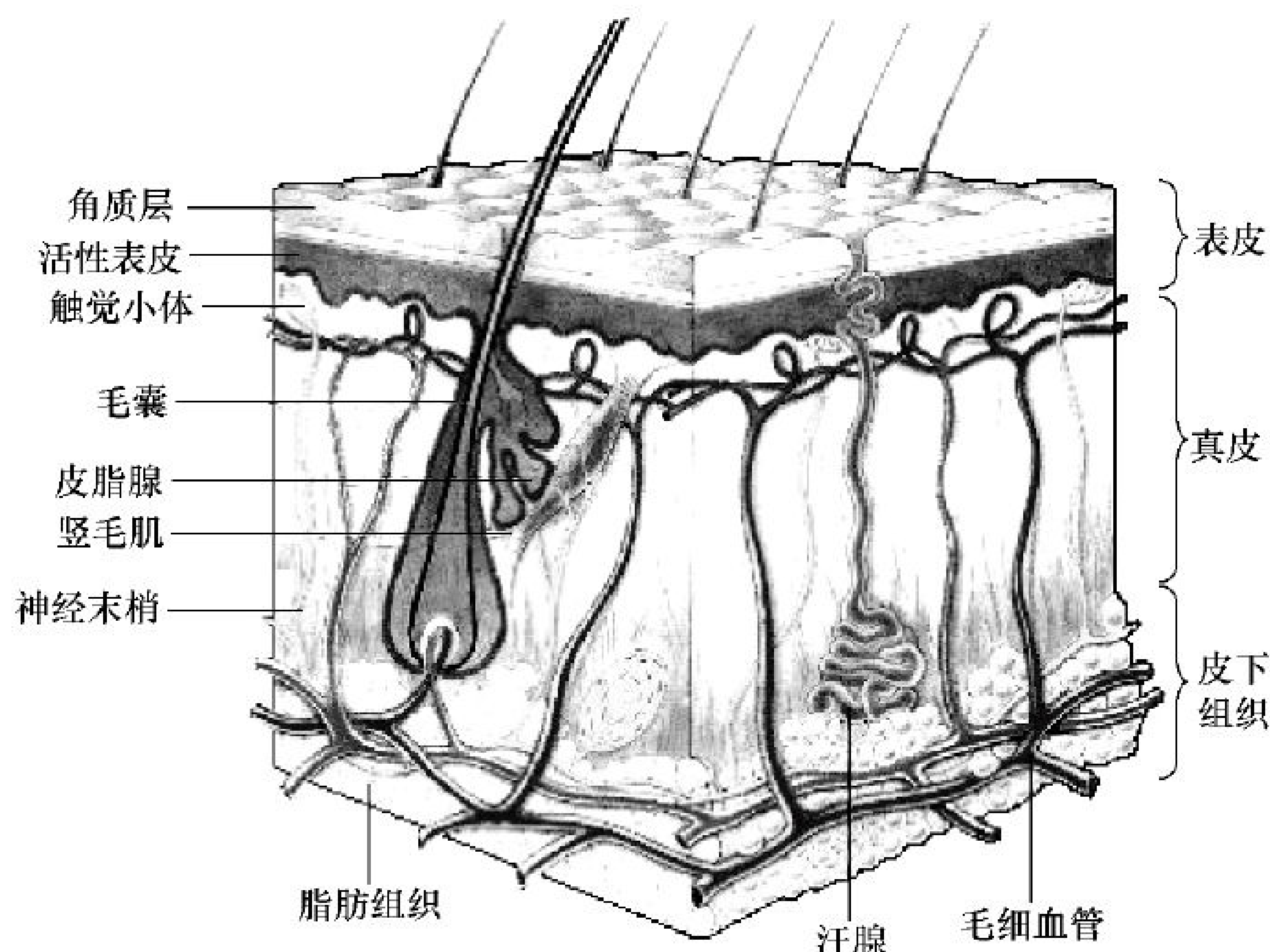


图 15-1 皮肤的结构

1）角质层：是皮肤中最外面的部分，与体外环境直接接触，由 10～20 层死亡的扁平角质细胞形成的层状结构，最外面 2～3 层为易脱落细胞。角质细胞没有细胞核或其他细胞结构。角质细胞由大量蛋白质、非纤维蛋白和少量脂质相互镶嵌形成致密细胞膜、类脂质和少量水构成细胞间质。角质细胞大约以每 30 天的速度被下层活性表皮组织形成的新角质细胞所代替，最外层的角质细胞自然脱落。角质层的厚度随身体部位不同而异，大约 10～30μm，是药物透过皮肤的主要屏障。

2）表皮：活性表皮位于角质层与真皮层之间，厚度约为 50～100μm，由活细胞组成，分为角朊细胞与非角朊细胞，前者可以分化为角质细胞。细胞内主要是水性蛋白质溶液，在某些情况下，可以成为脂溶性药物的渗透屏障。

3）真皮：位于表皮与皮下组织之间，厚约 1～3mm，主要由结缔组织构成，并有皮肤附属器官、神经、血管和淋巴管。药物渗透到达真皮后可被吸收进入体循环。皮下组织是一种脂肪组织，分布有血液循环、汗腺和毛囊，可以作为脂溶性药物的贮库。真皮和皮下组织一般不会成为药物透皮吸收的屏障。

4）皮肤的附属器官：透皮吸收过程除了经角质层由表皮至真皮的透过吸收途径以外，也可以通过皮肤的附属器官吸收。皮肤的附属器官包括毛囊、皮脂腺和汗腺，所占比例不足皮肤面积的 1%。由于在皮肤面积中所占比重过小，在大多数情况下，皮肤附属器官不会成为主要透皮吸收途径，但大分子药物及离子型药物难以通过富含类脂的角质层，可能经由皮肤附属器官途径吸收。此外，这些途径在药物透皮吸收开始阶段具有缩短“时滞”的作用，但当药物经皮肤扩散达到平衡后，其作用可以忽略。

2. 经皮吸收途径 药物应用于皮肤后，首先从制剂中释放到皮肤表面，然后透过皮肤吸收进入体循环。

（1）逐层渗透：药物透过角质层和活性表皮，进入真皮，扩散进入毛细血管而进入体循环，这是透皮吸收的主要途径。药物主要是在皮肤表面的药物浓度与皮肤深层中的药物浓度差的驱动下，以被动扩散的方式进行渗透。在整个透皮吸收过程中，角质层起主要的屏障作用，如在离体透皮试验中将角质层剥离后，药物的渗透性可以增加数十倍以上，尤其是亲水性的药物。由于角质层是亲脂性的，因此，在一定的范围内，药物的脂溶性越高就越容易透过皮肤。

（2）通过附属器官吸收：药物在吸收初期首先要通过皮肤附属器官吸收，当药物通过角质层途径到达血液循环，药物的经皮吸收达稳态水平时，附属器官途径的作用可以被忽略。毛囊、汗腺和皮脂腺虽然是通过皮肤的天然通道，但由于占皮肤总面积的比例太小，在大多数情况下不可能成为药物的主要吸收途径，但对于离子型药物或水溶性大分子，由于难以通过角质层，因此附属器官可能成为其主要的吸收途径。此外，在经皮离子导入过程中，皮肤附属器官是离子型药物透过皮肤吸收的主要通道。

3. 影响经皮给药系统吸收的因素

（1）生理因素的影响

1）皮肤的水合作用：角质细胞能够吸收一定量的水分，自身发生膨胀和降低结构的致密程度。当皮肤上覆盖薄膜或涂布油脂性软膏后，可减少水分的蒸发，水分在角质层中积蓄，发生水合作用，使药物的透过变得更加容易。水合作用可使角质层中的水分含量增加，当角质层的含水量达 50%以上时，药物的透过性可增加 5～10 倍，水合作用对水溶性药物吸收的促进作用较对脂溶性药物显著。

2）角质层的厚度：角质层是透皮吸收的主要屏障。人体不同部位角质层的厚度不同，大致的顺序为：足底和手掌＞腹部＞前臂＞背部＞前额＞耳后和阴囊。透过性相对较低的药物在机体不同部位有不同的透皮效果，例如东莨菪碱在耳后皮肤的通透性是大腿的 10 倍；而硝酸甘油这类透过性很强的药物在人体许多部位的透过性差异并不大。角质层厚度的差异也与年龄、性别等多种因素有关，老人的皮肤透过性低于儿童，而男性的皮肤透过性通常低于女性。角质层厚度的差异，导致了经皮给药存在部位差异和个体的差异。

3）皮肤的结合作用与代谢作用：皮肤结合作用是指药物与皮肤蛋白质或脂质等的可逆性结合，结合的主要部位是角质层。结合作用可延长药物透过皮肤的时间，也可能在皮肤内形成药物的贮库，药物吸收入血的速度减慢，有利于局部皮肤疾病的治疗。

皮肤中含有酶系统，药物可在皮肤内酶的作用下发生氧化、还原、水解、结合等代谢反应，但是由于酶在皮肤中含量很低，主要存在于活性表皮，血流量也仅为肝脏的 7%，且皮肤给药一般用药面积较小，所以酶代谢对多数药物的透皮吸收不产生明显的首过效应。但对于局部作用的药物来说，药物在皮肤中的代谢可能会严重影响到疗效。皮肤表面还寄生着许多微生物，可能也会使药物发生代谢。

4）皮肤条件：皮肤的疾病是改变皮肤条件的最常见原因。皮肤的疾病如溃疡或烧伤常会导致角质层受损，其屏障功能相应受到破坏，药物的透过性有数倍至数十倍的增加。用有机溶剂对皮肤预处理亦有类似效果，可能是因为角质层中类脂的溶解或被提取后形成透过通路。某些皮肤疾病如硬皮病、牛皮癣、老年角化病等可使皮肤角质层致密，减少药物的透过性。皮肤的疾病还会导致皮肤内酶活性的改变，引起皮肤的代谢作用改变，例如，痤疮皮肤中睾丸素的分解比正常皮肤高 2～20 倍。

5）温度：随着皮肤温度的升高，药物的透过速度也升高，一般温度每升高 10℃，皮肤透过速度增加 1.4～3.0 倍。温度上升，一方面可以使药物在皮肤中的溶解度和扩散速度增加；另一方面，

也可以使皮肤中脂质通道的流动性增加，同时也会促进血液循环，最终有利于药物的透皮吸收。

(2) 药物性质的影响

1) 药物的剂量：经皮给药系统的首选药物一般是剂量小、药理作用强的药物，日剂量最好在几毫克的范围内，参见表 15-1。大多数药物对正常皮肤的扩散系数约在 $10^{-5}cm^{-2}\cdot h^{-1}$。在一般条件下，给药面积不超过 $50cm^2$，估计透过量在 $300\mu g\cdot h^{-1}$左右，24h 透过总量不超过 10mg。也就是说，大多数药物难以透过皮肤，决定了经皮给药系统中的药物必须是剂量很小就能发挥作用的药物。

表 15-1 市场上销售的部分透皮贴剂所含药物的性质

药物名称	分子量	熔点	贴剂给药剂量
硝酸甘油	127.09	13℃	$25mg\cdot d^{-1}$
东莨菪碱	303.36	59℃	$1.2mg\cdot 72h^{-1}$
可乐定	230.10	130℃	$2\sim6mg\cdot 72h^{-1}$
芬太尼	336.46	147～152℃	$2.5\sim5mg\cdot 72h^{-1}$
雌二醇	272.38	178℃	$2.5mg\cdot w^{-1}$
妥洛特罗	264.19	161～163℃	$2mg\cdot d^{-1}$

2) 药物的分子量：从表 15-1 可见，目前能够上市的经皮给药系统中的药物分子量往往比较小。分子量大于 600 的物质较难通过角质层。药物的扩散系数与分子量的平方根或立方根成正比，分子量越小，分子体积越小，扩散系数就越大。

3) 药物的脂溶性：由于角质层是脂质屏障，因此，亲脂性的药物，即油水分配系数高的药物，较亲水性药物更容易通过角质层屏障。但是，如果药物的亲脂性过高，也难以通过亲水性的活性表皮，更容易在角质层中发生结合作用而蓄积。药物的透皮速率往往与油水分配系数成抛物线关系，即透过速率先随油水分配系数增大而增大，但当油水分配系数增大到一定程度时，透过速率随分配系数的增大反而会下降。因此，为了能够有很好的透皮性质，往往要求药物有适宜的油水分配系数，在保证脂溶性的同时，也要具有一定的水溶性。

4) 药物的解离程度：很多药物是有机弱酸或有机弱碱，在不同 pH 条件下，解离程度不同。一般而言，未解离的分子型更容易透过皮肤，而极性强的离子型药物很难通过角质层。例如具有抗肿瘤作用的马钱子碱是一种弱碱，在酸性条件下解离度增加，在碱性条件下主要以分子型存在，pH 值为 5、7.4、9 条件下，马钱子碱在体外通过大鼠皮肤的速度分别为 0.65、2.33、$2.84\mu g\cdot cm^{-2}\cdot h^{-1}$。可以根据药物的酸碱性条件调整经皮给药系统的 pH，使分子型比例增加，提高皮肤透过性。

5) 药物的熔点：药物的熔点也影响药物的透皮性质，熔点低的药物易透过皮肤。如表 15-1 所示，用于经皮给药系统的药物熔点一般在 200℃以下。

(3) 给药系统的影响

1) 系统中药物的浓度：药物在皮肤中的扩散是依赖于浓度梯度的被动扩散，其推动力是皮肤两侧的浓度梯度。因此，经皮给药系统中药物的浓度越高，药物的透皮速度越快，但增加药物浓度的方法只是在低浓度范围内具有实际意义。

2) 系统中剂型、处方与工艺的选择：就广义的经皮给药系统而言，不同的剂型，如软膏剂、凝胶剂、气雾剂，药物的释放速度相差很大。而药物从给药系统中释放越快，越有利于透皮吸收。就贴剂而言，贴剂类型、处方材料、制备工艺的选择均会影响制剂中药物透皮吸收的效果。

第 2 节　经皮给药系统的组成

一、贴剂的结构

1. 贴剂的组成　经皮给药系统的基本组成可分为 5 层，即背衬层、药物贮库层、控释膜、黏附层和临用前需除去的保护层。

（1）背衬层：通常是一层柔软的复合铝箔膜，可以防止药物的流失和潮解。

（2）药物贮库层：由药物、高分子骨架材料、透皮促进剂等构成，与皮肤接触后能够释放出药物到达皮肤表面。

（3）控释膜：控释膜是膜控释型贴剂的关键组成部分，但在其他类型的贴剂中没有。控释膜可分为微孔膜和均质膜，由乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）和致孔剂组成的微孔膜较为常用。

（4）黏附层：黏附层是由无刺激性和过敏性的黏合剂组成，如天然树胶、天然树脂和合成树脂等。

（5）保护层：为附加的塑料保护薄膜，临用时撕去，也叫防粘层。

2. 贴剂的类型　贴剂大致可分为以下 4 种类型：

（1）膜控释型

1）基本构造：膜控释型贴剂的基本构造如图 15-2 所示，主要由无渗透性的背衬层、药物贮库层、控释膜、黏胶层和保护层 5 部分组成。市售的 Transderm-Nitro（硝酸甘油透皮贴剂）、Transderm-Scop（东莨菪碱透皮贴剂）、Estraderm（雌二醇透皮贴剂），Catapres-TTS（可乐定透皮贴剂）均为膜控释型的贴剂。

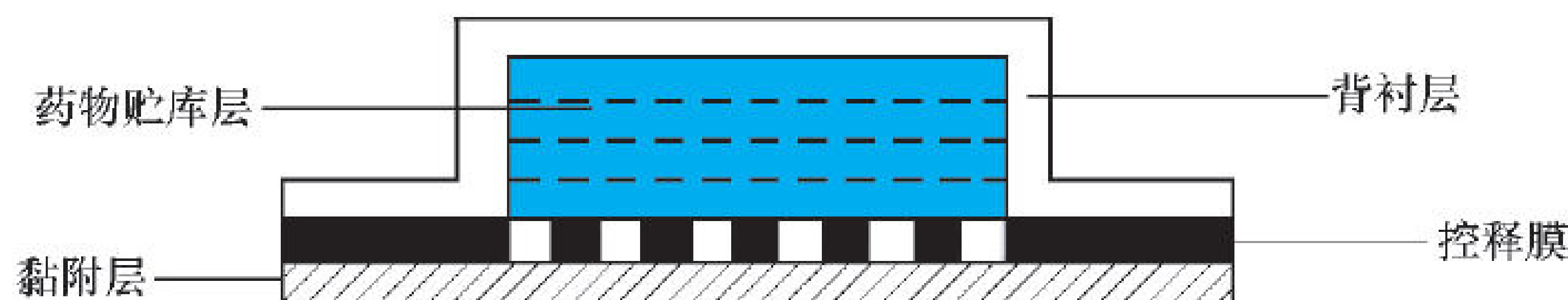


图 15-2　膜控释型贴剂（不含保护层）

2）各层特点：① 背衬层通常以软铝塑材料或不透性塑料薄膜，如聚苯乙烯、聚乙烯、聚酯等制备而成，要求封闭性强，对药物、辅料、水分和空气均无透过性、易于与控释膜复合，背面方便印刷商标、药名和剂量等文字。② 药物贮库可采用多种方法和材料制备，例如将药物分散在聚异丁烯压敏胶中涂布而成（Transderm-Scop），或直接将药物溶解在适宜的溶剂中（Estraderm），即药物贮库可以是固体，也可以是半固体或液体。半固体和液体的药物贮库往往充填于背衬层和控释膜之间，也有人将这种类型的贴剂称之为充填封闭型贴剂。③ 控释膜是用聚合物加工而成的均质膜或微孔膜，乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）、聚丙烯都是较常用的膜材。④ 黏胶层可应用各种压敏胶。

3）释放速度：膜控释型贴剂的释药速度直接与控释膜的性质相关。微孔膜的厚度、微孔大小、孔率及致孔剂等都会影响到药物的释放速率。药物从药物贮库层分配进入均质膜，因此均质膜的组成也会影响到药物的释放速率。膜控释型贴剂的释药速度一般符合零级动力学方程。

（2）黏胶分散型

1）基本构造：黏胶分散型贴剂的药物贮库层和控释膜合二为一，均由压敏胶组成，不再具有单独的控释膜（图 15-3）。

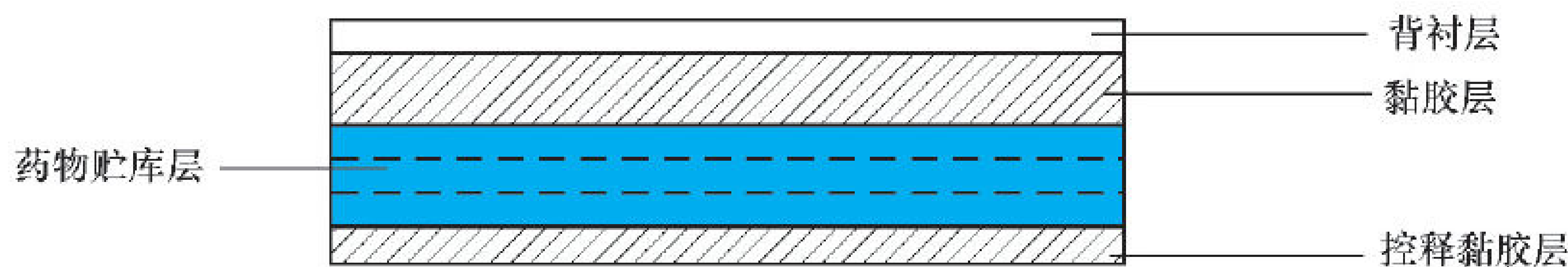


图 15-3 黏胶分散型贴剂（不含保护层）

2）各层特点：① 药物分散或溶解在压敏胶中成为药物贮库，均匀涂布在不渗透背衬层上。② 为了增强压敏胶与背衬层之间的黏结强度，通常用空白压敏胶先行涂布在背衬层上，然后敷以含药胶，在含药胶层上再敷以具有控释能力的胶层。

3）释放速度：由于药物扩散通过的含药胶层的厚度随释药时间延长而不断增加，故释药速度随之下降。为了保证恒定的释药速度，可以采用成分不同的多层黏胶层，与皮肤接触的最外层药物浓度最低，内层药物浓度高，这样可以补偿由于扩散距离的延长而引起的释药速度降低。

黏胶分散型贴剂的特点是制剂比较薄、生产方便、与皮肤接触的表面均可释放药物。

（3）骨架扩散型

1）基本构造：药物均匀分散或溶解在疏水或亲水的聚合物骨架中，然后分剂量成固定面积大小及一定厚度的药膜，与压敏胶层、背衬层及保护层复合即成为骨架扩散型贴剂，如图 15-4 所示，也可以在复合后再行分割。

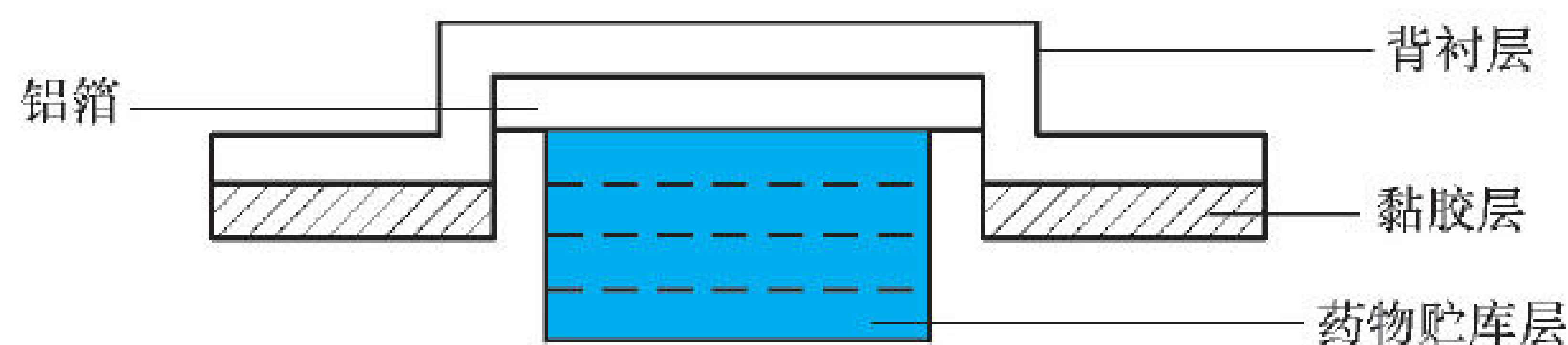


图 15-4 骨架扩散型贴剂（不含保护层）

2）各层特点：压敏胶层可直接涂布在药膜表面，也可以涂布在与药膜复合的背衬层上。“Nitro-Dur”硝酸甘油透皮贴剂就属于该类型，其骨架系由聚乙烯醇、聚维酮和乳糖等形成的亲水性凝胶，制备成圆形膜片，与涂布压敏胶的圆形背衬层黏合，加保护层即得。

3）释放速度：骨架扩散型贴剂的释药速度受聚合物骨架与药物浓度的影响，往往符合 Higuchi 方程。

（4）微贮库型

1）基本构造：微贮库型贴剂兼具膜控释型和骨架扩散型的特点，如图 15-5 所示。其一般制备方法是先把药物分散在水溶性聚合物的水溶液中，再将该混悬液均匀分散在疏水性聚合物中，在高切变机械力下，使之形成微小的球形液滴，然后迅速交联疏水聚合物分子使之成为稳定的包含有球型液滴药库的分散系统，将此系统制成一定面积及厚度的药膜，置于黏胶层中心，加保护层即得。

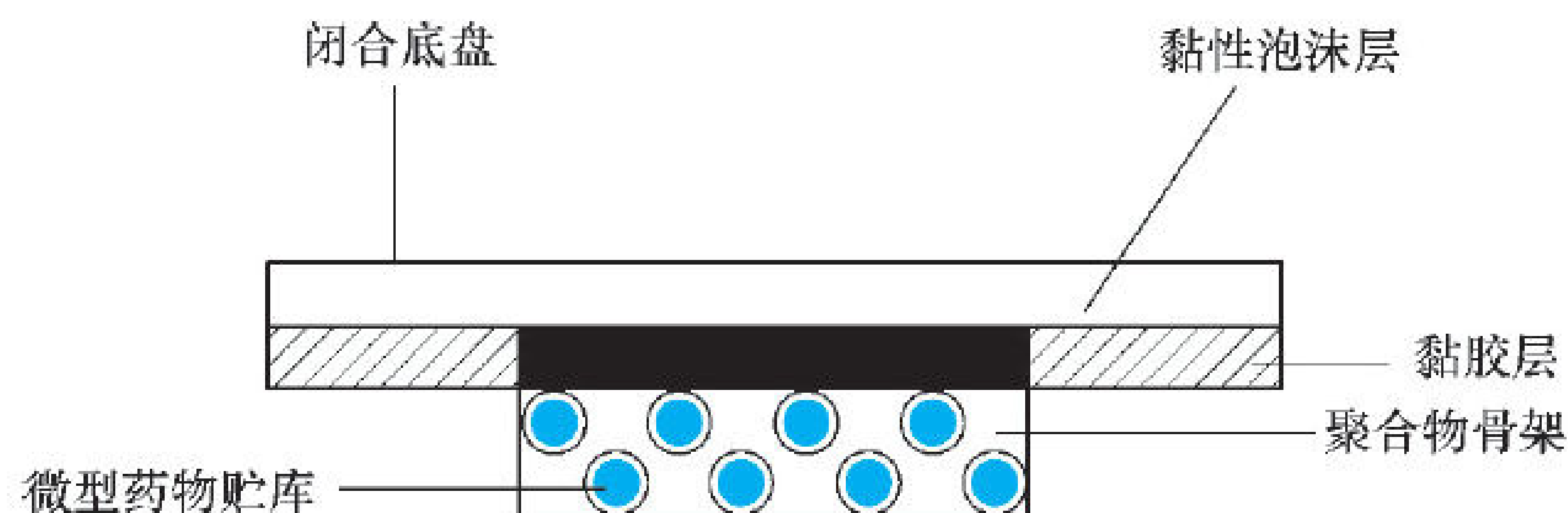


图 15-5 微贮库型贴剂（不含保护层）

2）释放速度：微贮库型贴剂的释药速度受药物在亲水和疏水两相中的分配过程及药物在聚合物骨架中的扩散过程所控制。

二、常用高分子材料

高分子材料是经皮给药系统中重要的组成部分，直接决定了制剂的质量，常用的高分子材料根据用途分为压敏胶、控释膜材料、骨架材料等（图 15-6）。

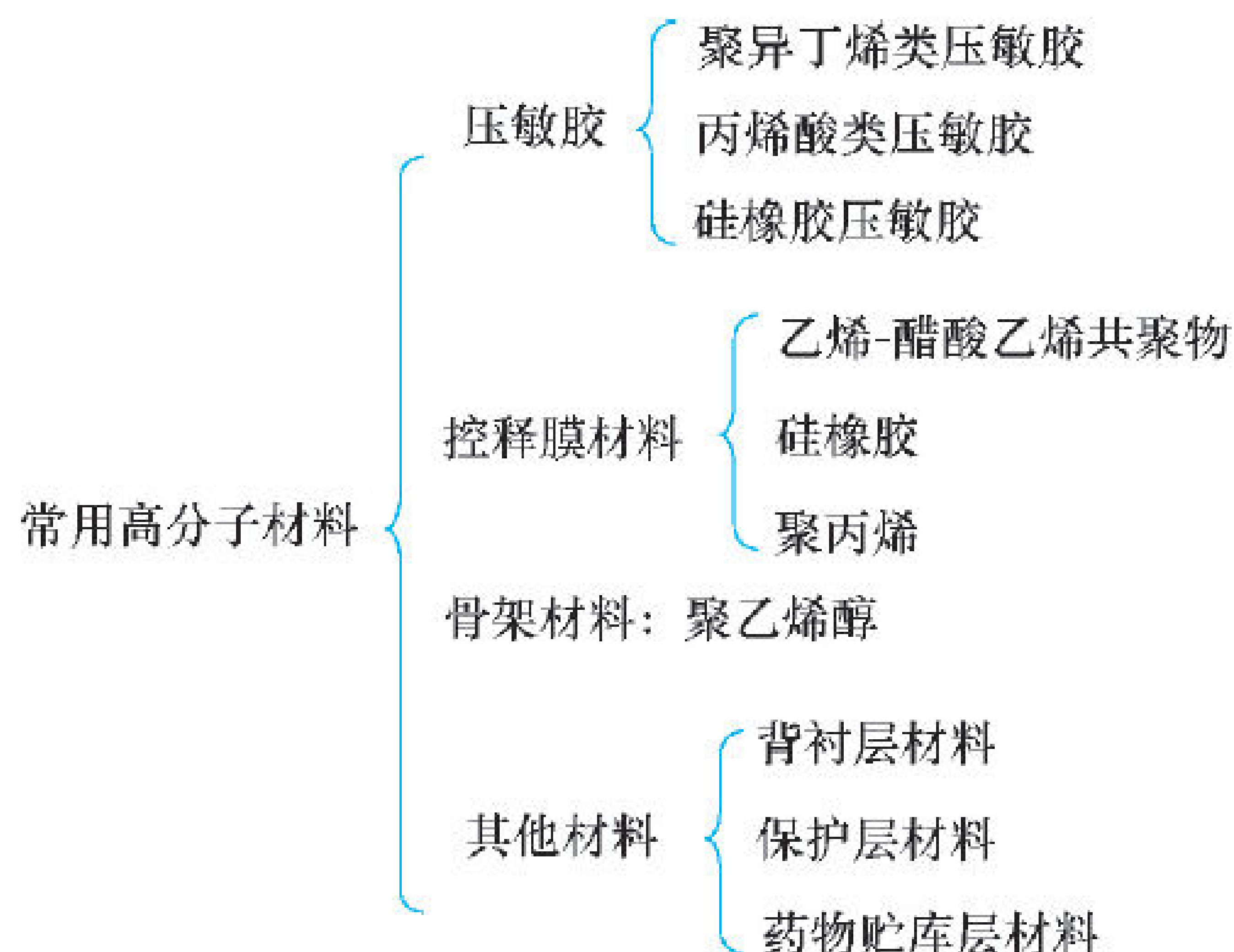


图 15-6 常用高分子材料的组成图

1. 压敏胶

（1）概念：压敏胶（pressure sensitive adhesive，PSA）系指那些在轻微压力下即可实现粘贴同时又容易剥离的一类胶黏材料。压敏胶在经皮给药制剂中的作用是保证释药面与皮肤紧密接触，同时还可以发挥充当药物贮库、控制释放药物等作用。

（2）条件：药用压敏胶应具有良好的生物相容性，对皮肤无刺激作用，不引起皮肤的过敏反应，具有足够强的黏附力和内聚强度，性质稳定，与药物相容并具有防水性能。

（3）常用的压敏胶

1）聚异丁烯类压敏胶：①无定形线性聚合物，能在烃类溶剂中溶解，可用做溶剂型压敏胶，其黏性取决于其分子量和交联度等，适合于多种膜材的粘贴要求。②但由于分子结构中无极性基团也无凝胶成分，故对极性膜材的黏性较弱，可以加入一定量的树脂或其他增稠剂予以改善。③根据聚合条件的不同，可以制得各种聚合度和分子量的 PIB。低分子量的 PIB 是一种黏性半流体，起到增黏以及改善黏胶层柔软性、润湿性和韧性的作用，高分子量的 PIB 为弹性固体，具有较高的剥离强度和内聚强度。④通常采用不同分子量的聚合物混合使用，可以调节其使用性能。

2）丙烯酸类压敏胶：①主要有溶液型和乳剂型 2 类。②溶液型压敏胶一般由 30%～50%的丙烯酸酯共聚物及有机溶剂组成，而乳剂型压敏胶是各种丙烯酸酯单体以水为分散介质进行乳液聚合后加入增稠剂和中和剂等得到的产品，不含有机溶剂，生产安全性好。③对极性膜材有很好的亲和性，利于皮肤的透湿与透气，但其黏附性比 PIB 类稍弱。

3）硅橡胶类压敏胶：硅橡胶压敏胶的玻璃化温度低，柔韧性、透气性和透湿性良好，耐水、耐高温和耐低温，化学性质稳定，一般使用其烃类溶液，是比较好的一种压敏胶材料，但价格相对较高。

2. 控释膜材料 控释膜分为均质膜和微孔膜，用作均质膜的材料有乙烯-醋酸乙烯共聚物、硅橡胶等；用作微孔膜的材料有聚丙烯等。

（1）乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）：①是透明或乳白色的粒状塑料，其溶解性与所含醋酸乙烯（VA）比例有关，VA比例越高，则在有机溶剂中溶解性越好；②无毒、无刺激性、柔韧性好，与人体组织有良好的相容性，性质稳定，但耐油性较差；③VA含量比例降低，柔韧性下降，透过性也降低。

（2）硅橡胶：①是高分子量的线性有机硅氧烷聚合物，通过改变与硅氧原子相连的烷基结构，经固化后可得到不同机械强度的硅橡胶膜材；②硅橡胶膜的渗透性能比较大，很多药物特别是甾体激素类药物在其中有比较大的渗透性。

（3）聚丙烯（polypropylene，PP）：①是一种有较高结晶度和较高熔点的热塑性高聚物，吸水性很弱，透气性和透湿性较聚乙烯小，抗拉强度则较聚乙烯高；②有很高的耐化学药品性能，仅在某些氯化烃和高沸点脂肪烃中发生溶胀和表面溶蚀；③薄膜具有优良的透明性、强度和耐热性等，可耐受100℃以上煮沸灭菌，用于一般薄膜的分子量较低，用于双向拉伸薄膜的分子量较高。

3. 骨架材料 骨架材料应使药物有适当的释放速率，性质稳定，能吸留药物，在高温高湿条件下，亦能保持结构与形态的完整，同时对皮肤没有刺激性，最好能黏附于皮肤上。大量天然与合成的高分子材料都可作聚合物骨架材料，如疏水性的聚硅氧烷和亲水性的聚乙烯醇（PVA）。PVA为白色或淡黄色的颗粒或粉末，有强亲水性和成膜性。

4. 其他材料

（1）背衬层材料：①是用于支持药物贮库层或压敏胶等的薄膜，应对药物、胶液、溶剂、湿气和光线等有较好的阻隔性能，同时应柔软舒适，并有一定强度；②常用多层复合铝箔，即由铝箔、聚乙烯或聚丙烯等膜材复合而成的双层或三层复合膜；③其他可以使用的背衬层材料还有聚对苯二甲酸二乙酯（PET）、高密度聚乙烯、聚苯乙烯等，这些材料都具有优良的机械性能和耐化学性能，渗透性也比较低。

（2）保护层材料：①主要用于对制剂中黏胶层的保护；②常用的防粘材料有聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚四氟乙烯等高聚物的膜材，有时也使用表面经石蜡或二甲基硅油处理过的光滑厚纸。

（3）药物贮库层材料：可以使用的材料很多，可以用单一材料，也可用多种材料配制的软膏、水凝胶、溶液等，如卡波姆、羟丙甲基纤维素（HPMC）、PVA等均较为常用，各种压敏胶和骨架材料也同时可以是药物贮库层材料。

三、透皮吸收促进剂

1. 透皮吸收促进剂的概念 经皮给药系统研究面临的主要问题就是大部分药物的透皮吸收速度和程度都无法满足临床治疗的要求，因此提高药物的透皮吸收就成为开发这类制剂的关键。提高药物透皮吸收的方法有物理学方法（如应用离子导入、微针等技术）、化学方法（如将药物改造为更易透过皮肤的前药）和药剂学方法（如采用新型载体促进透皮吸收）。目前应用最多的还是在经皮给药系统中加入透皮吸收促进剂，这也属于药剂学方法。

透皮吸收促进剂（penetration enhancers）指能够降低药物通过皮肤的阻力，加速药物穿透皮肤的附加剂。

2. 透皮吸收促进剂的条件 理想的透皮吸收促进剂应对皮肤无损害或刺激、无药理活性、无过敏性、理化性质稳定、与药物及材料有良好的相容性、起效快以及作用时间长。在要求药物发

挥全身作用时，往往在经皮给药系统中添加透皮吸收促进剂，而在发挥局部作用的经皮给药系统中一般不添加。

3. 透皮吸收促进剂的类型 常用的透皮吸收促进剂可分为如下 6 类：① 月桂氮䓬酮及其同系物；② 有机溶剂类：丙二醇、乙醇、醋酸乙酯，二甲基亚砜及二甲基甲酰胺；③ 表面活性剂：阳离子型、阴离子型、非离子型和卵磷脂；④ 脂肪酸、脂肪醇：油酸、亚油酸及月桂醇；⑤ 萜烯类；⑥ 其他。

4. 常用的透皮吸收促进剂

(1) 月桂氮䓬酮及其同系物

1) 月桂氮䓬酮 (laurocapram)：① 简称氮酮 (Azone)。为无色澄明液体，不溶于水，可任意溶解于多数有机溶剂，包括低级烃类。② 对亲水性和疏水性药物都有显著增强透皮吸收速度的作用，但对亲水性药物的吸收促进作用强于对亲脂性药物。③ 主要作用在角质层部分，即作用于角质层的细胞间脂质的胆固醇、神经酰胺等物质。④ 常与丙二醇合用，产生协同作用，最佳浓度视具体药物不同常在 0.1%～5%左右。超过最佳浓度后，促渗效果不再增强，甚至还有可能下降。⑤ 起效较为缓慢，药物透过皮肤的时滞从 2h 到 10h 不等，但一旦发生作用，则能持续多日，这可能是 Azone 自身在角质层中蓄积的结果。

2) 同系物：其他该类促进剂还包括以下化合物：*α*-吡咯酮 (NP)、*N*-甲基吡咯酮 (1-NMP)、5-甲基吡咯酮 (5-NMP)、1,5-二甲基吡咯酮 (1,5-NMP)、*N*-乙基吡咯酮 (1-NEP)、5-羧基吡咯酮 (5-NCP) 等。此类促进剂用量较大时对皮肤有刺激作用，可导致红肿、疼痛等。

(2) 有机溶剂类

1) 多元醇类：① 丙二醇、甘油及聚乙二醇等多元醇也常作为透皮吸收促进剂使用，能够增加药物在角质层中的溶解度，但单独应用的效果往往不佳，与其他透皮吸收促进剂合用，则可增加药物及透皮促进剂溶解度，发挥协同作用。② 同时多元醇类还具有保湿剂的效果，能够促进皮肤的水合作用而有利于透皮吸收。

2) 二甲基亚砜 (DMSO)：① 早在 20 世纪 60 年代末就应用于透皮吸收，有较强的透皮吸收促进作用；② 具有较强的吸水性，可与很多溶剂任意混溶，有“万能溶剂”之称；③ 与角质层脂质相互作用和对药物的增溶是其促进透皮吸收的主要机制；④ 缺点是具有皮肤刺激性和恶臭，长时间大量使用可导致严重的皮肤刺激性，甚至能引起肝损害和神经毒性等。

(3) 表面活性剂：① 自身可以渗入皮肤并可能与皮肤成分相互作用，改变皮肤透过性质；② 在表面活性剂中，非离子型化合物主要增加角质层类脂流动性，它们刺激性最小，但透过促进效果也最差，可能是与它们的临界胶团浓度 (*CMC*) 较低、药物容易被增溶在胶束中而较少释放有关；③ 离子型表面活性剂与皮肤的相互作用较强，在连续应用后会引起皮肤红肿、干燥或粗糙化。

(4) 脂肪酸和脂肪醇：① 一些脂肪酸和脂肪醇在适当的溶剂中，能对很多药物的透皮吸收发挥促进作用；② 脂肪酸和长链脂肪醇能够作用于角质层细胞间类脂，增加脂质的流动性，使药物的透皮吸收速率增大；③ 油酸是其中应用得较多的透皮吸收促进剂，为无色油状液体，微溶于水，易溶于乙醇、乙醚、氯仿和油类等。常用量小于 10%，浓度过高能使皮肤损伤，引起红斑和水肿。油酸常与丙二醇、乙醇合用产生协同作用。丙二醇、乙醇作为溶剂能够增加油酸在角质层的含量，从而增加其对于角质层的作用时间和作用强度。

(5) 萜烯类：① 挥发油在一些中药外用制剂中早有应用，如薄荷油、桉叶油、松节油等；② 这些精油的主要成分是一些萜烯类化合物，具有较强的透过促进能力，且能够刺激皮肤中的毛细血管的血液循环；③ 这类物质往往是天然物质，其毒性一般小于合成的透皮吸收促进剂，使用相对比较安全。

（6）其他：①氨基酸以及一些水溶性蛋白质能增加药物的经皮吸收，其作用机制可能是能增加皮肤角质层脂质的流动性；②氨基酸的吸收促进作用受介质 pH 的影响，在等电点时有最佳的促进效果。

第3节　经皮给药系统的制备

一、经皮给药系统的研究

（一）研制经皮给药系统的步骤

1. 处方前研究　测定药物的理化性质和其他必要的性质，根据药物的理化性质和已知药物动力学性质评估可行性。例如根据药物的分子量、分子结构、极性、油/水分配系数、解离常数和化学稳定性估计药物透皮性能；根据药物的有效剂量、生物半衰期、消除速度常数、表观分布容积、最小有效血药浓度、在皮肤内的代谢或结合能力等分析经皮给药的可行性。

2. 设计经皮给药系统　考察药物的透皮吸收性质，测定体外药物的透皮速率与时滞。为了使药物的透皮速率达到临床治疗要求，可以添加合适的透皮吸收促进剂（仅限于全身作用的药物）或采用化学结构改造制成前体药物，也可以考虑采用新型载体技术（如传递体）或物理促渗技术（如离子导入）促进药物的透皮吸收。

3. 处方与工艺的优化　根据体外释放试验和透皮试验结果，筛选给药系统的处方组成，包括药物贮库组成、高分子材料和压敏胶等，同时选择最佳制备工艺。按选择的最佳处方与工艺制备样品，进行药效学、皮肤刺激性、过敏性等试验。制定质量标准，对所制备的制剂中药物的含量与释放度等进行加速稳定性试验，此过程要特别注意制备工艺能否符合工业化大规模生产的需要。

4. 药物动力学研究　进行经皮给药系统的药物动力学研究，并建立稳定、专一的血药浓度的分析方法，选择参比制剂（同一药物的其他给药途径的制剂），与之比较生物利用度，并计算药物动力学参数。必要时，还可以考察经皮给药系统给药后药物的体内分布以及代谢、排泄情况。

5. 临床试验　按照国家的标准与要求，在临床上研究经皮给药系统与药动学参数，考察皮肤部位、年龄、性别所引起的药物动力学差异及同一部位皮肤重复用药可能产生的药物动力学性质变化。制定完善的生产工艺和生产过程中的质量控制方法，整个生产过程要严格按照 GMP 的要求进行生产。

（二）经皮给药系统研究的方法

1. 药物透皮速率的计算　影响药物透过皮肤的最大限速屏障为角质层。角质层中药物的透过速率（吸收速度）J（$\mathrm{d}Q/\mathrm{d}t$）可用式（15-1）表示：

$$J=\frac{\mathrm{d}Q}{\mathrm{d}t}=A\cdot C_{\mathrm{S}}\cdot P_{\mathrm{SC}}=A\cdot C_{\mathrm{S}}\frac{KD}{h} \tag{15-1}$$

式（15-1）中，C_{S}为基质中药物的浓度；P_{SC}为角质层中药物的透过系数；A为透过有效面积；K为角质层与基质间的分配系数；D为角质层中药物的扩散系数；h为角质层厚度。通常其透过速率恒定，属于零级速度过程。但是，经皮给药系统给药后，到达稳态的药物浓度需要经过一定的时间，把经皮给药后到达稳态药物浓度所需要的时间称为滞留时间（lag time），可用式（15-2）计算滞留时间：

$$t_{\mathrm{lag}}=\frac{h}{6D} \tag{15-2}$$

2. 体外透皮吸收研究　在经皮给药系统开发过程中，需要利用各种透皮扩散池模拟药物在体透皮过程，用来测定药物的透皮吸收性质、选择合适的透皮吸收促进剂、筛选制剂处方与工艺等。

（1）透皮扩散池：由供给室和接收室组成，在两个室之间可夹持皮肤或模拟皮肤的人工膜，供给室一般装入药物制剂，接收室加入一定量接受液。一般来说，在接受液中药物的浓度不能超过其饱和溶解度的 10%，最常用的接受液是生理盐水或磷酸盐缓冲液。在接受液对药物的溶解性能很小的情况下，可以加入不同浓度的表面活性剂增溶或加入一定比例 PEG400、乙醇等溶剂，调整极性，增加溶解度，以保证透皮吸收试验过程中接受液符合漏槽条件。

（2）试验用皮肤：体外透皮试验选用的皮肤种类直接决定了试验结果的可信程度。人体皮肤当然是透皮吸收研究中最理想的皮肤样品，在 −20℃ 以下贮存的新鲜皮肤，使用时间可维持数月以至 1 年。但由于难以获得，在大多数情况下需采用动物皮肤替代，大多数动物皮肤的角质层厚度小于人体皮肤，毛孔密度高，药物透过较人皮肤容易。必须注意的是，采用动物皮肤需要脱毛，脱毛过程必须保证不影响皮肤的完整结构，脱毛一般采用脱毛剂或用剃刀机械脱毛。此外，还要注意的是，不同动物的皮肤通透性不同，一般认为，以家兔、小鼠、无毛小鼠（裸鼠）皮肤的透过性较大，其角质层厚度大约为人皮肤的 1/8～1/2，其次为大鼠、豚鼠、猪、狗、猴、猩猩等。也有采用人工膜作为透皮吸收皮肤模型的研究。

皮肤样品如不需要立即用于试验，可真空密闭包装后置 −20℃ 保存，临用前取出，根据研究目的分别制取全皮、表皮、角质层等。

3. 透皮吸收的体内研究 将经皮给药系统应用于动物或人的皮肤，测定给药后的血药浓度或尿药浓度，计算绝对生物利用度或相对生物利用度，评价在体吸收效果。

（三）促进药物透皮吸收的新方法和新技术

为了使更多的药物特别是一些亲水性较强及分子量较大的药物，如多肽及蛋白质药物能经皮吸收，经皮给药研究中极为重要的内容就是寻找改进药物透过皮肤屏障的有效方法与实用技术。目前，促进药物经皮吸收的方法与技术主要有 3 种类型，即物理学、化学和药剂学的方法与技术。现将近年来发展比较快，有明显应用前景的新方法与新技术介绍如下：

1. 离子导入技术

（1）概念：离子导入技术（iontophoresis）是利用电流将离子型药物经由电极定位导入皮肤或黏膜，进入局部组织或血液循环的一种生物物理方法。一些不解离药物如果能在溶液中形成带电胶体粒子（如吸附或离子胶团增溶）亦可采用这一技术给药。药物必须要带一定的电荷，是应用离子导入技术的前提。

（2）原理：离子导入过程中，离子型药物经皮吸收的途径主要是通过皮肤附属器官，如毛囊、汗腺、皮脂腺等，这些亲水性孔道及其内容物是电的良导体。当在皮肤表面放置正、负两个电极并导入电流时，电流经由这些通道透过皮肤在两电极间形成回路，皮肤两侧具有的电位差即成为药物离子通过皮肤转运的推动力，离子型药物通过电性相吸原理，从电性相反电极导入皮肤。同时也会通过电渗析效应形成渗透压差，驱动药物扩散；通过电流加到皮肤上引起皮肤组织结构的某种程度上的变化，形成新的孔道，以上两方面也促进了药物的透皮吸收。

（3）组成：经皮离子导入系统通常由调控器（离子导入仪）、电极、药物贮库等几个基本部分组成，常将电极和药物贮库整合在一起制成贴片使用。调控器是整个系统的核心部分，其设计向微型化、智能化的方向发展。

（4）影响离子导入效果的因素

1）电学因素：包括电流强度、电流方式、电极和通电时间。离子型药物的透过速度应与电流强度成正比，但加大电流强度也相应增强对皮肤的刺激性，甚至损害皮肤，皮肤耐受阈值为 $0.5mA \cdot cm^{-2}$。根据皮肤的电学性质，应用连续直流电将使皮肤产生极化现象，降低离子导入效

率，改用脉冲电流可以解决这一问题。

2）药物因素：包括药物的解离性质、药物的浓度、分子大小和极性大小。药物解离后形成离子型药物，其导电性能越好，离子导入的效果越好；在相同浓度下，一价离子较多价离子的导入效率高；当在导入介质中有其他离子如缓冲盐离子时，这些离子将与药物离子发生电流竞争而减少药物的透过。对于多数药物而言，药物的离子浓度越高，导入的药量越多。

3）药物贮库因素：贮库类型会影响离子导入的效果。贮库的 pH 对药物的解离状态产生影响，从而也会影响离子导入效果。例如盐酸利多卡因在 pH 值 5 时解离度最大，透明质酸在 pH 值 5.2 的水溶液中导入量最高。多肽和蛋白质类药物在等电点时的导入效果最差，一般以调节 pH 在等电点以下为宜。

4）生理因素：皮肤的状况、皮肤的代谢与结合作用也会影响到离子导入的效果。

2. 微针技术

（1）原理：微针是一种通过微制造技术制成的微细针簇，可穿透角质层或活性表皮，又不触及深部组织内的神经，因此不会造成疼痛，微针长度在 150μm 以内，可根据需要调整微针长度。应用于经皮给药时，微针往往被固定在贴片上形成阵列。

（2）类型：微针分为实心微针和空心微针。实心微针具有两个特点：其一是针头极尖细（直径＜1μm），很容易刺入皮肤；其二是长度适宜，可穿透皮肤但又不会触及神经。应用实心微针给药，可以将药物涂于微针表面，也可以先用微针处理皮肤再给药。空心微针除了能够刺入皮肤以外，还能允许流体从中间空腔通过，应用时可将药物溶液充填于其中，或将药液在一定外压下通过针孔。

（3）特点：微针技术结合了皮下注射和经皮给药两者的优势，克服了两者单独应用时的不足。其优势主要有：① 可将大分子药物如蛋白质传递通过角质层；② 与皮下注射相比，几乎无损伤、无疼痛，患者顺应性较好；③ 生物利用度高。

3. 超声波技术　超声波技术作为物理学的方法应用于药物的经皮吸收，首先是由 Fellinger 和 Schmidt 在 1954 年把氢化可的松软膏和超声波导入法成功应用于关节炎的治疗。

超声波指频率在 20kHz 以上，不能引起正常人听觉反应的机械振动波。超声波促进药物透皮吸收的作用机制可分为两种：一种为超声波改变皮肤角质层结构，另一种为通过皮肤的附属器官产生药物的传递透过通道。前者主要是在超声波作用下角质层中的脂质结构重新排列形成空洞，而后者主要是在超声波的作用下形成药物的传递通道。此外，超声波还能引起辐射部位组织的温度升高，促进血管扩张，血流加快，组织温度升高还能促进药物的扩散性能和提高溶解度，从而有利于药物的透皮吸收。

4. 其他物理技术

（1）电穿孔技术：又称为电致孔技术，是施加瞬时高电压脉冲电场于细胞膜等脂质双分子层上，使之成为暂时的、可逆的亲水性孔道而增加细胞及组织膜的通透性的过程，特别适用于生物大分子的经皮给药。

（2）无针注射系统：是将药物溶液或粉末通过高速射流喷射穿过皮肤达到局部和全身治疗目的的给药系统。无针注射系统的特点是患者可以自行给药，可以避免由注射针头带来的微生物等物质的感染。同时，可以把不易透过皮肤的大分子物质、蛋白质类、固体粉末药物直接打入到皮肤中产生吸收。

5. 新型载体技术

（1）传递体（transfersomes）：是在脂质体技术的基础上通过改良得到的一种新型载体。与脂质体不同的是在磷脂双分子层中添加了柔性剂，如胆酸钠、脱氧胆酸钠、聚山梨酯、失水山梨醇

脂肪酸酯等表面活性剂，同时不加或少加胆固醇，从而使脂质体膜具有高度的变形能力，能以皮肤水化压力差为动力，高效穿透比其自身小数倍的孔道，也称为柔性脂质体。传递体通过皮肤角质层的机制如图 15-7 所示。

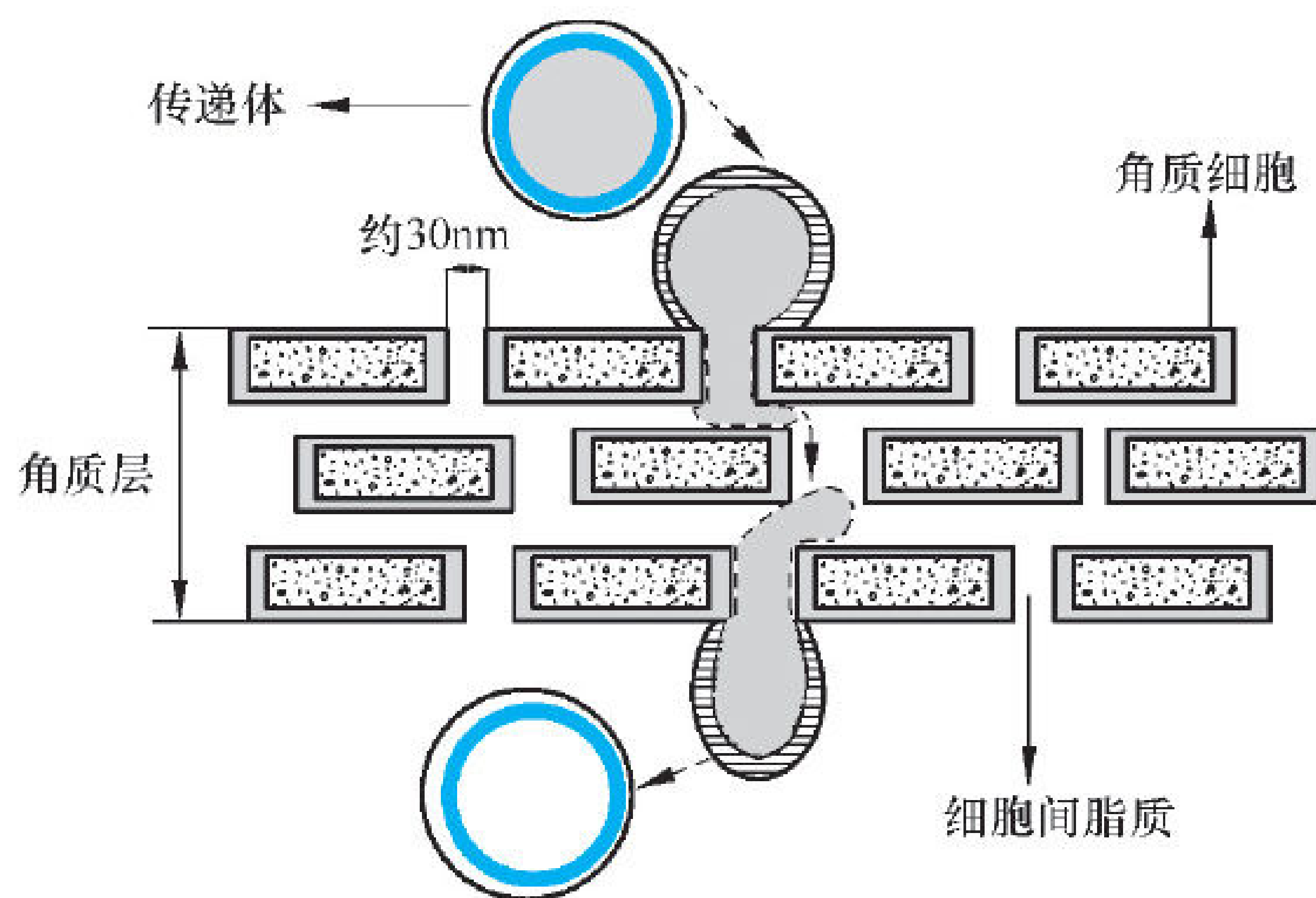


图 15-7　传递体变形通过角质层的过程

（2）醇质体（ethosomes）：也是在脂质体技术基础上发展起来的一种新型经皮给药系统的载体。醇质体的特点是含有高浓度的乙醇（20%～50%），具有脂质体的双分子层结构，流动性高，易于变形穿透皮肤，增加药物到达深层皮肤组织的量。

（3）微乳：微乳与乳剂不同的是，分散相粒径在 100nm 以内，外观透明或半透明，属于热力学稳定系统，主要由油相、水相、乳化剂和助乳化剂组成。微乳促进药物透皮吸收的机制有增加药物的溶解度提高其浓度梯度、增加角质层脂质双分子层的流动性及扩大角质层内的水性通道等。

二、经皮给药系统的制备

1. 膜材的加工　根据所用高分子材料的性质，膜材可分别用做控释膜、药物贮库层、保护层和背衬层等。膜材的常用加工方法有涂膜法和热熔法两类。涂膜法是一种简便的制备膜材的方法。热熔法是将高分子材料加热成为黏流态或高弹态，使其变形为给定尺寸膜材的方法，包括挤出法和压延法两种，适合于工业生产。

2. 涂布　涂布是制备贴剂的基本工艺过程。涂布工序是在特殊设计的涂布机中完成的。涂布机基本分为 3 个单元：涂布装置、干燥隧道和成层设备。涂布经涂布装置完成后，要除去基质溶液中的有机溶剂，一般是让涂好的基质通过一定长度的干燥隧道得到干燥。如果贴剂是多层结构，还需要有层合工艺。

3. 制备方法　经皮给药系统根据其类型与组成有不同的制备方法，主要分 3 种类型：涂膜复合工艺、充填热合工艺及骨架黏合工艺。

（1）涂膜复合工艺：是将药物分散在高分子材料如压敏胶溶液中，涂布于背衬层上，加热烘干使溶解高分子材料的有机溶剂蒸发，可以进行第二层或多层膜的涂布，最后覆盖上保护层，亦可以制成含药物的高分子材料膜，再与各层膜叠合或黏合。

（2）充填热合工艺：是在定型机械中，在背衬层与控释膜之间定量充填药物贮库材料，热合封闭，覆盖上涂有黏胶层的保护层。

（3）骨架黏合工艺：是在骨架材料溶液中加入药物，浇铸冷却，切割成形，粘贴于背衬层上，加保护层而成。

第4节　经皮给药系统的质量评价

经皮给药系统的评价可分为体外和体内评价两部分。体外评价包括黏附力测定、含量均匀度检查、释放度测定、微生物限度检查等，体内评价主要是指生物利用度的测定。

一、体外评价

1. 黏附力的测定　贴剂为敷贴于皮肤表面的制剂，其与皮肤的黏附力的大小直接影响制剂药品的安全性和有效性，因此应进行控制。通常贴剂的压敏胶与皮肤作用的黏附力可以用以下3个指标来衡量。

（1）初黏力：初黏力表示压敏胶与皮肤轻轻地快速接触时表现出对皮肤的黏接能力，即通常所谓的手感黏性。采用滚球斜坡停止法测定贴剂的初黏力，将适宜的系列钢球分别滚过平放在倾斜板上的黏性面，根据供试品的黏性面能够粘住的最大号钢球，评价其初黏性的大小。

（2）持黏力：持黏力表示压敏胶内聚力的大小，即压敏胶抵抗持久性剪切外力所引起蠕变破坏的能力。测定时将贴剂粘贴于试验板表面，垂直放置，沿贴剂的长度方向悬挂一规定质量的砝码，记录贴剂滑移直至脱落的时间或在一定时间内下移的距离。

（3）剥离强度：剥离强度表示压敏胶黏结力的大小，采用180°剥离强度试验法进行测定。

2. 含量均匀度　透皮贴剂按照含量均匀度检查法（《中国药典》二部附录ⅩE）测定，应符合规定。含量均匀度系指小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂的每片（个）含量符合标示量的程度。凡检查含量均匀度的制剂，一般不再进行重（装）量差异检查。

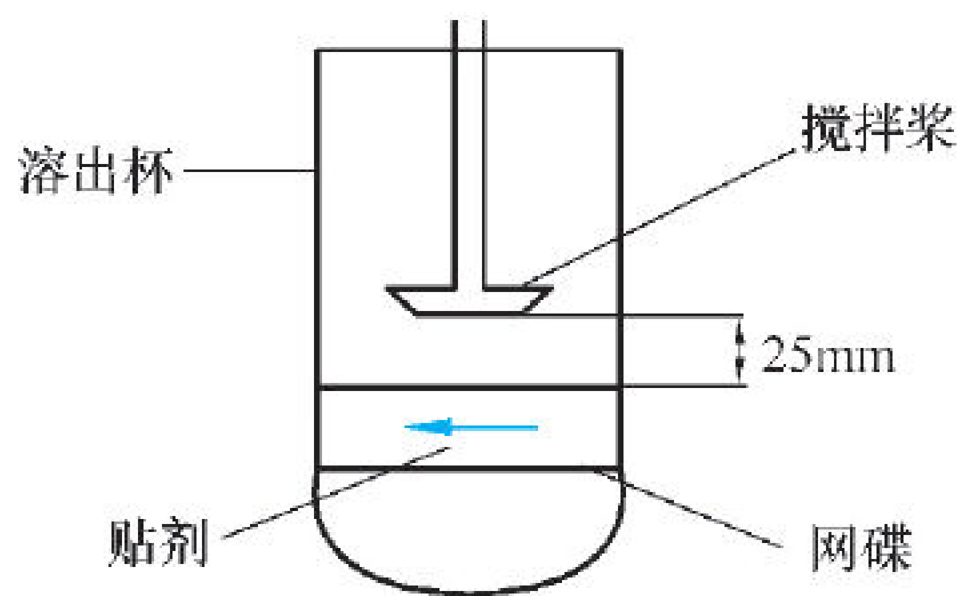


图15-8　《中国药典》采用的贴剂释放度测定装置

3. 释放度　透皮贴剂按照释放测定法（《中国药典》二部附录ⅩD第三法）测定，应符合规定。搅拌桨、溶出杯按溶出度测定法第二法（桨法），但另用网碟组成其桨碟装置（图15-8）。测定时释放介质温度控制在32℃±0.5℃（皮肤表面温度），将透皮贴剂固定于两层碟片之间，释放面朝上，再将网碟固定于烧杯下部，并使贴剂与桨底旋转面平行，两者相距25mm±2mm，开始搅拌并定时取样测定。

4. 微生物限度检查　除另有规定外，按照微生物限度检查法（《中国药典》二部附录ⅪJ）检查，应符合规定。

二、体内评价

经皮给药制剂的生物利用度测定通常是对受试者的生物样品（血样或尿样）进行分析，如果分析方法有足够的灵敏度，可以用适宜方法（如HPLC、HPLC-MS、GC-MS等）直接测定血药浓度或尿药浓度，求出药物浓度—时间曲线下面积（*AUC*），根据式（15-3）计算生物利用度。

$$生物利用度=\frac{AUC_{\mathrm{TDDS}}/D_{\mathrm{TDDS}}}{AUC_{\mathrm{iv}}/D_{\mathrm{iv}}} \qquad (15\text{-}3)$$

式（15-3）中，AUC_{TDDS}和AUC_{iv}分别为经皮给药制剂和静脉注射给药后血药浓度—时间曲线下的面积；D_{TDDS}和D_{iv}分别为经皮给药制剂和静脉注射给药的剂量。

经皮给药系统生物利用度测定的关键是体液中药物浓度的测定，由于药物经皮吸收的量小，生物样品中药物的浓度很低，往往低于一些分析方法的定量限，同位素示踪法是解决这一难题的

方法之一，可以由静脉注射给药后排泄的放射性总量来进行校正，计算生物利用度。

$$\text{生物利用度} = \frac{\text{经皮给药制剂给药后排泄的总放射量}}{\text{静脉给药后排泄的总放射量}} \tag{15-4}$$

尿药法是由经皮给药后药物在尿中排泄的累积量 Ae_{TDDS} 计算生物利用度。

$$\text{经皮吸收量} = \frac{Ae_{\text{TDDS}}}{f_e} \tag{15-5}$$

式（15-5）中，f_e 为药物在尿中排泄的分数，由静脉注射后药物在尿中排泄的累积量与给药剂量的比值求得，即：

$$f_e = \frac{Ae_{\text{iv}}}{D_{\text{iv}}} \tag{15-6}$$

因此，

$$F = \frac{Ae_{\text{TDDS}}}{D_{\text{TDDS}}} \cdot \frac{D_{\text{iv}}}{Ae_{\text{iv}}} \tag{15-7}$$

确定体内透皮吸收的另一种比较粗略的方法是测定药物透皮吸收进入体内后制剂中减少的药量。如贴剂、膜剂等，待给药结束后，将整个制剂从皮肤上转移下来，测定其中的药物残留量，就可以推算出被吸收的药物量。但这种方法显然不适合溶液剂、凝胶剂、软膏剂等外形不固定的剂型。

第 处方举例

例 15-1：芬太尼贴剂（黏胶分散型）

【处方】

芬太尼	2.0g	高分子量聚异丁烯	31.0g
低分子量聚异丁烯	62.0g	甲苯	适量
液状石蜡	5.0g		

【制法】①将组分中的液状石蜡和芬太尼在室温下搅拌；②在搅拌下加入甲苯，并在聚对苯二甲酸乙二醇酯（polyethylene terephthalate，PET）薄膜上展开；③在 110℃下干燥 15min，挥去甲苯，得到 50μm 的黏胶层，随后通过常规方法可制得芬太尼贴剂。

【用途】芬太尼为人工合成的强阿片受体激动剂，临床上主要用于治疗各种剧烈疼痛。

例 15-2：芬太尼贴剂（膜控释型）

【处方】药物贮库层组成：

芬太尼	14.7mg	2%羧乙基纤维素	适量
95%乙醇	适量	甲苯	适量
纯化水	适量		

其他组成：聚酯膜为背衬层；乙烯-醋酸乙烯共聚物为控释膜；聚硅氧烷压敏胶为压敏胶层；硅化纸为保护层。

【制法】①将芬太尼加入到 95%乙醇中，搅拌使药物溶解；②向芬太尼乙醇溶液中加入足够量的纯化水，制得含有 $14.7\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 芬太尼的 30%乙醇-水溶液；③将 2%羧乙基纤维素缓慢加入到上述溶液中，并不断搅拌，直至形成光滑的凝胶（大约需要 1h）；④在聚酯膜上展开聚硅氧烷压敏胶溶液，并挥发溶剂，得到 0.05mm 厚的压敏胶层；⑤将 0.05mm 厚的乙烯-醋酸乙醇共聚物（醋酸乙烯含量为 9%）限速膜层压在压敏胶层上；⑥背衬层是由聚乙烯、铝、聚酯、乙烯-醋酸乙烯共聚物组成的多层结构；⑦使用旋转热封机将凝胶封装到背衬层和限速膜或压敏胶层之间，并使得每平方厘米面积上含有 15mg 凝胶，然后切割成尺寸分别为 10cm^2、20cm^2、40cm^2 的单个

贴剂（注意切割封装要迅速，以防止乙醇挥发）。

【注解】 该贴剂需要平衡至少两个星期，使得药物和乙醇在限速膜和压敏胶层中达到平衡浓度。此后，药物贮库中将不存在过量药物，贮库中的药物浓度下降至8.8mg·g^{-1}（芬太尼在30%乙醇中的饱和浓度）。

例15-3： 双氯芬酸钠贴剂

【处方】				
	双氯芬酸钠	9g	聚异丁烯	59.7g
	丙二醇	13.4g	庚烷	14.9g
	氢氧化钠	1.5g	纯化水	1.5g

【制法】 ①按处方比例混合各组分，并在氮气等惰性气体下加热搅拌成熔融物。搅拌时温度优选110～200℃，搅拌时间优选30～120min；②将双氯芬酸钠加入前述溶解物中，优选110～200℃，优选5～30min得均匀溶解物；③将该溶解物铺展在支持体（由聚丙烯形成的无纺布）上后，在90℃下干燥4min，冷却后切割成所希望的形状。

【注解】 双氯芬酸钠为非甾体类抗炎药，能够有效解热，止痛，减轻炎症症状，被广泛用于缓解骨骼和肌肉疼痛，特别是骨关节炎和类风湿关节炎。口服给药时有强烈的胃肠道刺激反应等副作用，为了减轻副作用，将其制成贴剂。

学习重点

经皮给药系统系指通过皮肤敷贴方式给药，发挥全身作用或局部作用的给药系统，本章主要介绍的剂型是贴剂。经皮给药系统具有其独特的优势，但对药物的性质要求比较高，必须是小剂量、低分子量、低熔点、具有适宜的油水分配系数。药物的透皮吸收除受药物因素影响以外，还受生理因素和经皮给药系统性质的影响，角质层是限制药物透皮吸收的主要屏障。为了促进药物的透皮吸收，在发挥全身作用的经皮给药系统中经常添加透皮吸收促进剂，同时还可以应用很多物理、化学或药剂学的方法和技术来提高生物利用度。贴剂主要由背衬层、药物贮库层、控释膜、黏胶层和保护层组成，分为膜控释型、黏胶分散型、骨架扩散型和微贮库型4种类型。贴剂中常用的高分子材料包括压敏胶、骨架材料、控释膜材料和其他材料。贴剂的制备工艺主要有涂膜复合工艺、充填热合工艺及骨架黏合工艺。评价经皮给药系统质量的方法包括体外方法和体内方法，前者主要包括黏附力和释放度的测定以及含量均匀度和微生物限度的检查，后者主要是测定生物利用度。

思 考 题

1. 贴剂由哪几个部分组成?分成哪几种类型?各有什么特点?
2. 影响药物透皮吸收的因素有哪些?
3. 常用的透皮吸收促进剂有哪些?
4. 经皮给药系统设计时应考虑哪些因素?
5. 请列举出促进药物透皮吸收的新方法或新技术。

（陈 军）

第16章 靶向制剂

学习要求

1. 掌握靶向制剂的概念、分类、特点及靶向性评价；脂质体的概念、性质、分类、组成、结构和特点；脂质体的材料、制备方法和质量评价。

2. 熟悉微乳、纳米粒的概念、特点和组成；主动靶向制剂的分类和特点。

3. 了解微乳的质量要求及制备方法；纳米粒的载体材料和制备方法；自乳化系统的组成和制备方法；物理化学靶向制剂的概念、分类和特点。

第1节 概述

一、概述

1. 靶向制剂的概念 又称靶向给药系统（targeting drug system，TDS），指载体、配体或抗体将药物通过局部给药、胃肠道或全身血液循环而选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构的给药系统。

靶向制剂的概念是1906年由Ehrlich提出的。1993年Florence创办了“*Journal of Drug Targeting*”，专门刊登靶向制剂的研究论文，促进了医药界对于靶向制剂的重视和深入研究。近20年来随着分子生物学、细胞生物学和材料学等科学的飞速发展，对靶向制剂的研究已经成为国内外药剂工作者的热点之一。

作为第四代药物剂型的靶向制剂被认为是抗癌药物最适宜的剂型。靶向制剂是利用人体生物学特性，如pH梯度（口服制剂的结肠靶向）、毛细血管直径差异、免疫防卫系统、特殊酶降解、受体反应、病变部位的特殊化学环境（如pH），和一些物理手段（如磁场），将药物传送到病变器官、组织或细胞。靶向治疗可使病变部位的药物浓度明显提高，从而减少用药量并使治疗费用降低，最终减少药物对全身的毒副作用。

2. 靶向制剂的作用 靶向制剂可以解决一些普通制剂不能解决的问题，如：①药物学方面的药物稳定性低或溶解度小；②生物药剂学方面的吸收率低或生物不稳定性（酶、pH等）；③药物动力学方面的半衰期短和分布面广而缺乏特异性；④临床方面的治疗指数（中毒剂量和治疗剂量之比）低等。

3. 靶向制剂的要素 成功的靶向制剂应具备定位浓集、控制释药以及无毒可生物降解3个要

素，即靶向制剂不仅要求药物选择性地到达特定部位的靶组织、靶器官、靶细胞甚至细胞内的结构，而且要求有一定浓度的药物滞留相当时间，以便发挥药效，而载体应无遗留的毒副作用。

4. 靶向制剂的分类　随着研究的不断深入，研究领域逐渐拓宽，目前靶向制剂从给药方式、靶向的动力源和靶向制剂的载体方式等方面都取得了突破性进展，所以，现在的靶向制剂是广义的，包括所有具有靶向性的药物制剂。其分类方式是多样的，靶向制剂的分类见表 16-1。

表 16-1　靶向给药系统的分类

分类方式	实　例
载体	脂质体、微球、微囊、纳米粒、纳米囊、单克隆抗体偶联物
给药途径	口腔给药系统、直肠给药系统、鼻腔给药系统、皮肤给药系统等
靶向部位	肝靶向给药系统、肺靶向给药系统、骨髓靶向给药系统等
靶向源动力	被动靶向给药系统、主动靶向给药系统、物理化学靶向给药系统等
靶向性机制	生物物理靶向给药系统、生物化学靶向给药系统、生物免疫靶向给药系统、多重靶向给药系统等

（1）按到达部位分类：① 一级靶向系指微粒载体制剂只能将药物输送至特定的器官；② 二级靶向系指能将药物输送至某器官的特定部位；③ 三级靶向系指能将药物输送至特定部位的病变细胞内。如若能将药物制成三级靶向制剂，则可使药物在细胞水平上发挥作用，药物可专门攻击病变细胞，对正常细胞没有或几乎没有不良的影响，可使药物的疗效达到最理想的程度。

（2）按靶向源动力分类

1）被动靶向制剂（passive targeting preparations）：也叫自然靶向制剂，它的靶向源动力来自于机体的正常生理活动，是载药微粒被巨噬细胞摄取，通过正常的生理过程使药物选择性地浓集于肝、脾、肺等器官而实现靶向性，微粒的粒径及表面性质决定了其在体内的分布。

2）主动靶向制剂（active targeting preparations）：是指药物载体表面经修饰后，药物微粒不被单核吞噬系统识别，或其连接有特殊的配体，使其能够与靶细胞的受体结合。主动靶向的源动力在于微粒表面的特殊性质，使其能够逃避单核-吞噬细胞系统的作用，而被靶组织、靶器官或者靶细胞识别。主动靶向给药系统的作用机制为通过周密的生物识别设计，如抗体识别、受体识别、免疫识别等将药物导向特异的识别靶，故被称为“药物导弹”。抗体识别是利用抗体与抗原的特异性结合将药物导向特定的组织或器官。受体识别是因为体内某些组织和器官中存在一些特殊的受体，能选择性地识别具有特异性的配体，利用受体与配体的专一性结合，将药物与配体共价结合制成复合物，或者在药物载体上连接受体所能识别的配体。

3）物理化学靶向制剂（physical and chemical targeting preparations）：是应用某些物理化学方法将药物导向到特定部位而发挥药效的制剂。如采用磁性材料将药物制成磁导向制剂，在体外磁场引导下，通过血管到达并定位于特定靶区；使用对温度敏感的载体制成热敏感制剂，在热疗的局部作用下，使热敏感制剂在靶区释药；也可利用对不同 pH 敏感的载体制备 pH 敏感制剂，使药物在特定的 pH 靶区内释药等。

二、靶向制剂的靶向性评价

靶向制剂的靶向性评价指标主要有以下几个参数：

1. 相对摄取率 r_e　相对靶向效率（relative targeting efficiency，r_e）又称相对摄取率，系指试验动物分别给予靶向制剂和药物溶液后，靶器官的药时曲线下面积之比。

$$r_e = (AUC_i)_p / (AUC_i)_s \tag{16-1}$$

式（16-1）中，AUC_i为由浓度—时间曲线求得的第i个器官或组织的药时曲线下面积，脚注p和s分别代表药物制剂及药物溶液。r_e大于1表示药物制剂在该器官或组织中具有靶向性，r_e越大靶向性越好，小于或等于1时表示药物制剂无靶向性。

2. 靶向效率 t_e　靶向效率（targeting efficiency，t_e）系指给予试验动物靶向制剂后，靶器官与非靶器官的药时曲线下面积之比。

$$t_e = AUC_T / AUC_{NT} \tag{16-2}$$

式（16-2）中，t_e为药物制剂对靶器官的选择性；AUC_T、AUC_{NT}分别为由血药浓度—时间曲线求得的靶器官或组织、非靶器官或组织的药时曲线下面积。t_e值大于1表示药物制剂对靶器官比非靶器官更具有选择性，t_e值越大，选择性越强；药物制剂的t_e值与药物溶液的t_e值相比，说明药物制剂靶向性增强的倍数。

3. 峰浓度比 C_e　峰浓度比（maximal concentration，C_e）系指给予试验动物靶向制剂后，靶器官与非靶器官的最大血药浓度之比。

$$C_e = (C_{max})_p / (C_{max})_s \tag{16-3}$$

式（16-3）中，C_{max}为峰浓度，每个组织或器官中的C_e值表明药物制剂改变药物分布的效果；C_e值越大，表明改变药物分布的效果越明显。

4. 选择性指数　选择性指数（selective index，SI）系指给予试验动物靶向制剂后，某时刻测定靶器官药物量与非靶器官药物量之比。

$$SI = Q_{m(T)} / Q_{m(NT)} \tag{16-4}$$

式（16-4）中，$Q_{m(T)}$为靶向制剂在靶器官或组织的最大药物量；$Q_{m(NT)}$为靶向制剂在非靶器官或组织的最大药物量。SI大于1时，才具有靶向性，且SI值越大，对靶器官的选择性越强。

5. 综合靶向效率　综合靶向效率（$T\%$）表示某制剂相对于所有非靶组织对靶组织的选择性。

$$T\% = AUQ_T / \sum_{i=1}^{n} AUQ_{NT} \tag{16-5}$$

式（16-5）中，AUQ_T为靶向制剂在靶组织或器官的药量-时间曲线下面积；AUQ_{NT}为靶向制剂在非靶组织或器官的药量-时间曲线下面积。$T\%$越大，表示制剂对靶组织或器官的选择性越强。

靶向制剂的评价指标有多个，由于靶向制剂给药后，药物在靶组织或靶器官中的浓度较高，而血药浓度可能较低，因此，如果应用传统的隔室模型只从血药浓度的角度进行体内过程的评价，结论可能不尽合理，故此时多建议采用生理药物动力学模型来描述靶向制剂给药后药物的体内过程。

第2节　被动靶向制剂

一、概述

1. 被动靶向制剂的概念　被动靶向制剂（passive targeting preparations）即自然靶向，它的靶向源动力来自于机体的正常生理活动。它是依据机体不同生理学特性的器官（组织、细胞）对不同大小微粒的不同的阻留性，采用各种载体材料制成的各种类型的胶体或混悬微粒制剂。

2. 被动靶向制剂的作用机制

（1）与粒径大小有关：在被动靶向系统中，药物以微粒（乳剂、脂质体、微囊、微球等）为载体通过正常的生理过程运送至肝、脾、肺等器官。被动靶向制剂的作用机制：一般粒径在2.5～10μm时，微粒大部分积聚于巨噬细胞中；粒径小于7μm时通常被肝、肺中的巨噬细胞摄取；200～

400nm 的纳米粒集中于肝后迅速被肝清除；粒径为 100～200nm 的微粒很快被单核-吞噬细胞系统（RES）的巨噬细胞从血液中清除，最终到达肝枯否细胞（Kupffer cell）溶酶体中；50～100nm 的微粒系统可以进入肝实质细胞中；小于 50nm 的微粒则透过肝脏内皮细胞或者通过淋巴传递到脾和骨髓中；大于 7μm 的微粒通常被肺的最小毛细血管以机械滤过的方式截留，被单核白细胞摄取进入肺组织或肺气泡中。但是不同的微粒相同的粒径范围可能作用于机体的靶器官也不尽相同，所以，筛选对于机体的病变器官具有靶向性的微粒的粒径范围需要根据试验数据确定。

（2）与微粒的表面电荷和疏水性质有关：如表面带负电荷的微粒易被肝脏摄取，表面带正电荷的微粒易被肺摄取，疏水性微粒易被单核-吞噬细胞系统摄取。单核-吞噬细胞系统对微粒的摄取主要由微粒吸附血液中的调理素（IgG、补体 Cb3 或纤维连接蛋白 fibrinectin）和巨噬细胞上的有关受体完成的。吸附调理素的微粒黏附在巨噬细胞的表面，然后通过内在的生化作用（内吞、融合）被巨噬细胞摄取。微粒的粒径及其表面的性质决定了吸附哪种调理素及其吸附程度，同时决定了吞噬的途径和机制。例如，用戊二醛处理过的红细胞容易受 IgG 的调理，从而通过 Fc 受体被迅速吞噬；用 *N*-乙基顺丁烯二酰亚胺处理过的红细胞则受 Cb3 因子的调理，以最少的膜受体接触被吞噬。有亲水表面的微粒不易受调理也就较少被吞噬而易浓集于肺部；如果亲水性表面吸附免疫球蛋白，使其表面具有疏水性，则容易被巨噬细胞吞噬而靶向于肝部；带负电荷的微粒 zeta 电位的绝对值越大，静脉注射后越易为肝的单核-吞噬细胞系统滞留而靶向于肝部；带正电荷的微粒则易被肺部的毛细血管截留而靶向于肺部。

3. 被动靶向制剂的种类　主要有脂质体、复合乳剂、微球、微囊、毫微粒、毫微囊、纳米囊、纳米球等。

二、脂质体

（一）概述

1. 脂质体的概念　1965 年英国的 Banghan 首先发现磷脂在水中自发形成一种封闭膜性微球，其结构类似生物膜，后被称为脂质体。1971 年，Rymen 等人首先将脂质体作为药物载体，将药物包裹在脂质体的内水相和膜相内，实现靶向作用，使药物富集于病变部位释放。近年来随着科技不断发展，脂质体作用机制进一步阐明，制备工艺日趋完善，得到了广泛的应用。脂质体具有组织相容性、细胞亲和性、靶向性和缓释性等优点；但它也存在一些问题，主要是稳定性不好，包括药物易泄漏、磷脂易氧化和降解等。因此近年来对脂质体不断改良，出现了泡囊、柔质体、醇质体等新型给药系统。

脂质体（liposomes）系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊（vesicles）。它与由表面活性剂构成的胶束不同，胶束是单分子层组成，而脂质体是磷脂分散在水中自然形成双层或多层微型囊泡，每层囊壁均为脂质的双分子层（图 16-1）；囊泡中央和各层之间被水相隔开，双分子层厚度约 4nm。

2. 脂质体的分类　脂质体根据其结构中所包含的双层分子磷脂膜层数可分为单室脂质体和多室脂质体。凡由一层类脂双分子层构成的称为单室脂质体，它又分为小单室脂质体（single unilamellar vesicles，SUV_S），一般粒径 0.02～0.08μm，也称纳米脂质体（nanoliposomes）；大单室脂质体（large unilamellar vesicles，LUV_S），粒径在 0.1～1μm 之间；由多层类脂质双分子层构成的称为多室脂质体（multilamellar vesicles，MLV_S），粒径在 1～5μm 之间。

3. 脂质体的性质

（1）相变温度：脂质体膜的物理性质与介质温度有密切关系。当升高温度时，脂质双分子层

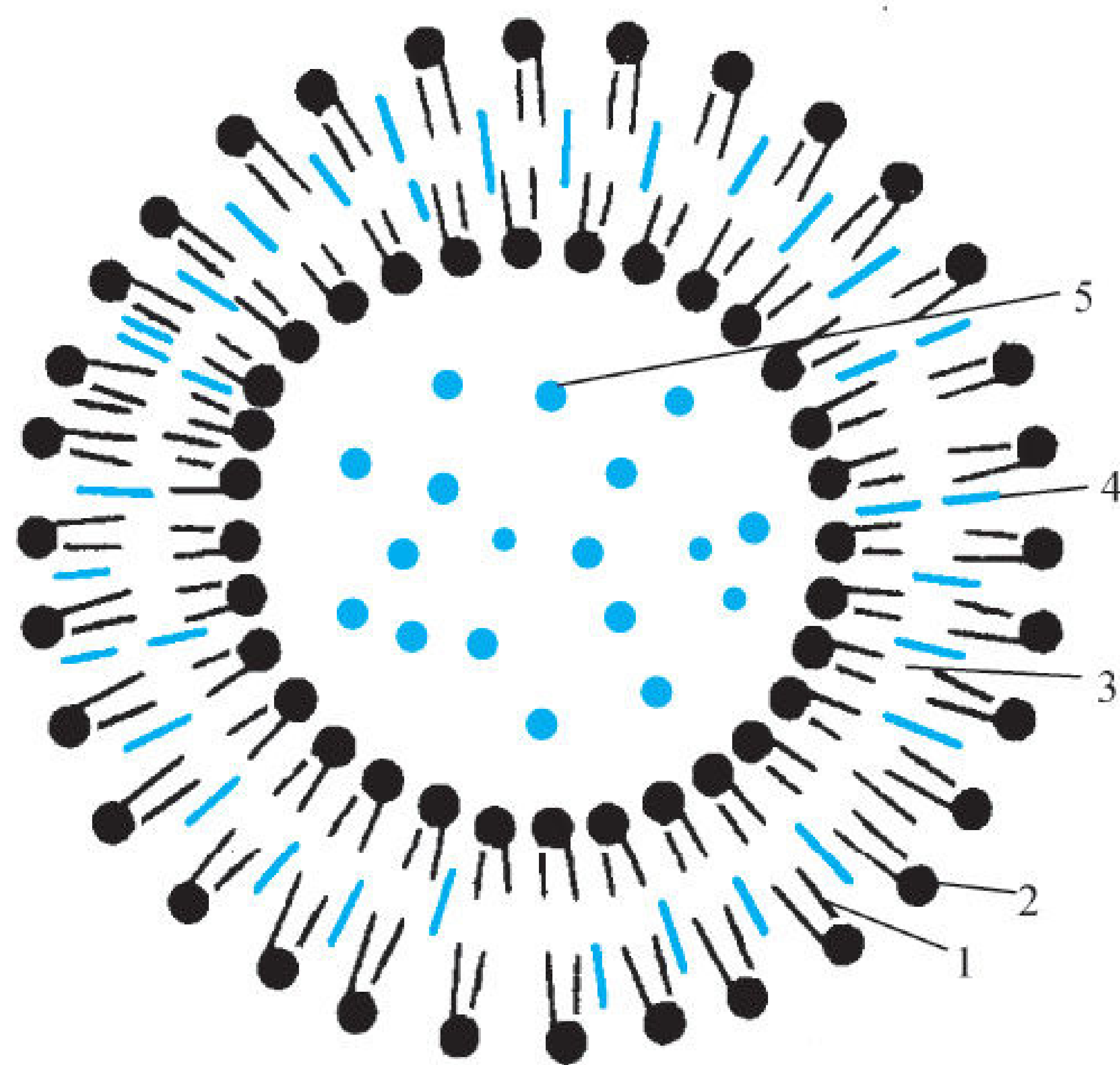


图 16-1 单室脂质体结构示意图

1. 亲油基团；2. 亲水基团；3. 类脂质双分子层；4. 脂溶性药物；5. 水溶性药物

中酰基侧链从有序排列变为无序排列，这种变化会引起脂膜物理性质的一系列变化，可由“胶晶”态变为“液晶”态，膜的横切面增加，双分子层厚度减小，膜流动性增加，这种转变时的温度称为相变温度（phase transition temperature）。相变温度高低取决于磷脂的种类，由于在相变温度时膜的流动性增加，被包裹在脂质体内的药物将具有最大释放速率，因而膜的流动性直接影响脂质体的释放及其（渗漏）稳定性。胆固醇具有调节膜流动性的作用，被称为脂质体的“流动性缓冲剂”。当在脂质体膜中加入50%（mol・mol^{-1}）胆固醇时，可使脂质体膜相变消失。当低于磷脂的相变温度时，加入胆固醇可使膜有序排列减少，流动性增加；当高于相变温度时，胆固醇可增加膜的有序排列，减少膜的流动性。

（2）脂质体荷电性：含酸性磷脂如磷脂酸（PA）和磷脂酰丝氨酸（PS）等的脂质体荷负电；含碱基（胺基）磷脂如十八胺等的脂质体荷正电；不含离子的脂质体显电中性。脂质体表面电性对其包封率、稳定性、靶器官分布及对靶细胞作用影响较大。

4. 脂质体的作用特点 由于脂质体的特殊结构，其作为药物载体应用于药剂时有一些突出特点。

（1）靶向性：靶向性是脂质体作为药物载体最突出的特征。

1）被动靶向性：这是脂质体静脉给药时的基本特征，是由于脂质体进入体内即被巨噬细胞作为外界异物吞噬的自然倾向而产生的靶向性。

2）主动靶向性：这种靶向性是在脂质体上连接一种识别分子，即所谓的配体。通过配体分子的特异性专一地与靶细胞表面的互补分子相互作用，而使脂质体在靶区释放药物。配体有不同类型，如糖、植物凝血素、肽类激素、小半抗原、抗体和其他蛋白质。连接不同配体的脂质体，对不同的受体细胞有专一的靶向性。

3）物理和化学靶向性：应用某种物理因素或化学因素的改变，例如用药局部的pH、病变部位的温度等的改变而明显改变脂质体膜的通透性，引发脂质体选择性地释放药物。

（2）缓释性：将药物包载于脂质体中，可减少肾排泄和代谢而延长药物在血液中的滞留时间，使某些药物在体内缓慢释放，延长药物作用时间，多数要比游离药物长得多。

（3）降低药物毒性：药物被脂质体包封后，主要被单核-吞噬细胞系统的吞噬细胞所摄取（在

肝、脾和骨髓等单核-吞噬细胞较丰富的器官中浓集)，而药物在心脏和肾脏中的累积量比游离药物低得多，从而使药物的心、肾毒性降低。

(4) 提高药物稳定性：不稳定的药物被脂质体包封后受到脂质体双分子层的保护，可提高其稳定性。

(5) 细胞亲和性与组织相容性：脂质体是类似生物膜结构的囊泡，有细胞亲和性与组织相容性，并可长时间吸附于靶细胞周围，使药物能充分向靶细胞渗透，因而脂质体可通过融合方式进入细胞内，经溶酶体消化、释放药物。

5. 脂质体被细胞摄取的机制

(1) 吸附 (physical adsorption)：指脂质体通过物理作用，吸附于细胞膜表面，主要受粒子大小和表面电荷等因素的影响。

(2) 脂交换 (lipid exchange)：指脂质体的脂类在细胞膜表面蛋白的介导下，与细胞膜上脂类的极性基团 (或非特异性) 交换酰基链；主要在脂质体双分子层中外部单分子层和细胞膜外部的单分子层之间发生。

(3) 内吞 (endocytosis)：指脂质体被单核-吞噬细胞系统，尤其是巨噬细胞，作为外来异物吞噬的过程，被认为是主要作用机制。

(4) 融合 (fusion)：指脂质体的膜材与细胞膜的构成物相似，易融合进入细胞内，经溶酶体消化后释放包封的药物；脂质体可将生物大分子，如酶、DNA、cAMP、mRNA、siRNA 等以膜融合方式传递到靶细胞内。

(二) 脂质体的材料

1. 载体材料

(1) 磷脂类：主要有卵磷脂 (egg phosphatidylcholine，EPC)、大豆磷脂 (soybean phosphatidylcholine，SPC)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine，PE)、二棕榈酰-α-磷脂酰胆碱 (dipalmitoylphosphatidylcholine，DPPC)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine，PS)、磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol，PI)、二硬脂酰磷脂酰胆碱 (distearoylphosphatidylcholine，DSPC)、二肉豆蔻酰卵磷脂 (dimyristoylphosphatidylcholine，DMPC)、鞘髓磷脂 (sphingomyelin，SM)、二鲸蜡磷酸酯 (dicetylphosphate，DCP) 等。

(2) 胆固醇类：胆固醇类 (cholesterol) 来源于羊毛脂等，属于两亲性物质，结构中具有疏水与亲水两种基团，但疏水性较亲水性强。胆固醇与磷脂共同构成细胞膜和脂质体的基础物质，具有调节脂质体膜流动性的作用。当低于相变温度时，胆固醇可使膜减少有序排列，而增加流动性；高于相变温度时，可增加膜的有序排列而减少膜的流动性。

2. 脂质体的组成 脂质体的组成是以磷脂为主要膜材，并加入胆固醇等附加剂。磷脂为两亲性物质，其结构上既有亲水基团又有亲油基团，胆固醇亦属于两亲性物质，结构中也有疏水与亲水两种基团，但其疏水性比亲水性强。磷脂的亲水端呈弯曲的弧形，形似“手杖”，与胆固醇分子的亲水基团相结合，形成“U”形结构，两个“U”形结构相对排列，构成双分子层结构 (图 16-2)。

(三) 脂质体的制备

1. 薄膜分散法

(1) 操作：薄膜分散法 (thin-film dispersion method) 系将磷脂等膜材溶于适量的氯仿或其他有机溶剂中，脂溶性药物可加在有机溶剂中，然后在减压旋转下除去溶剂，使磷脂在器壁形成薄膜后，加入含有水溶性药物的缓冲溶液，进行振摇，则可形成大多室脂质体，其粒径范围约 1～5μm。

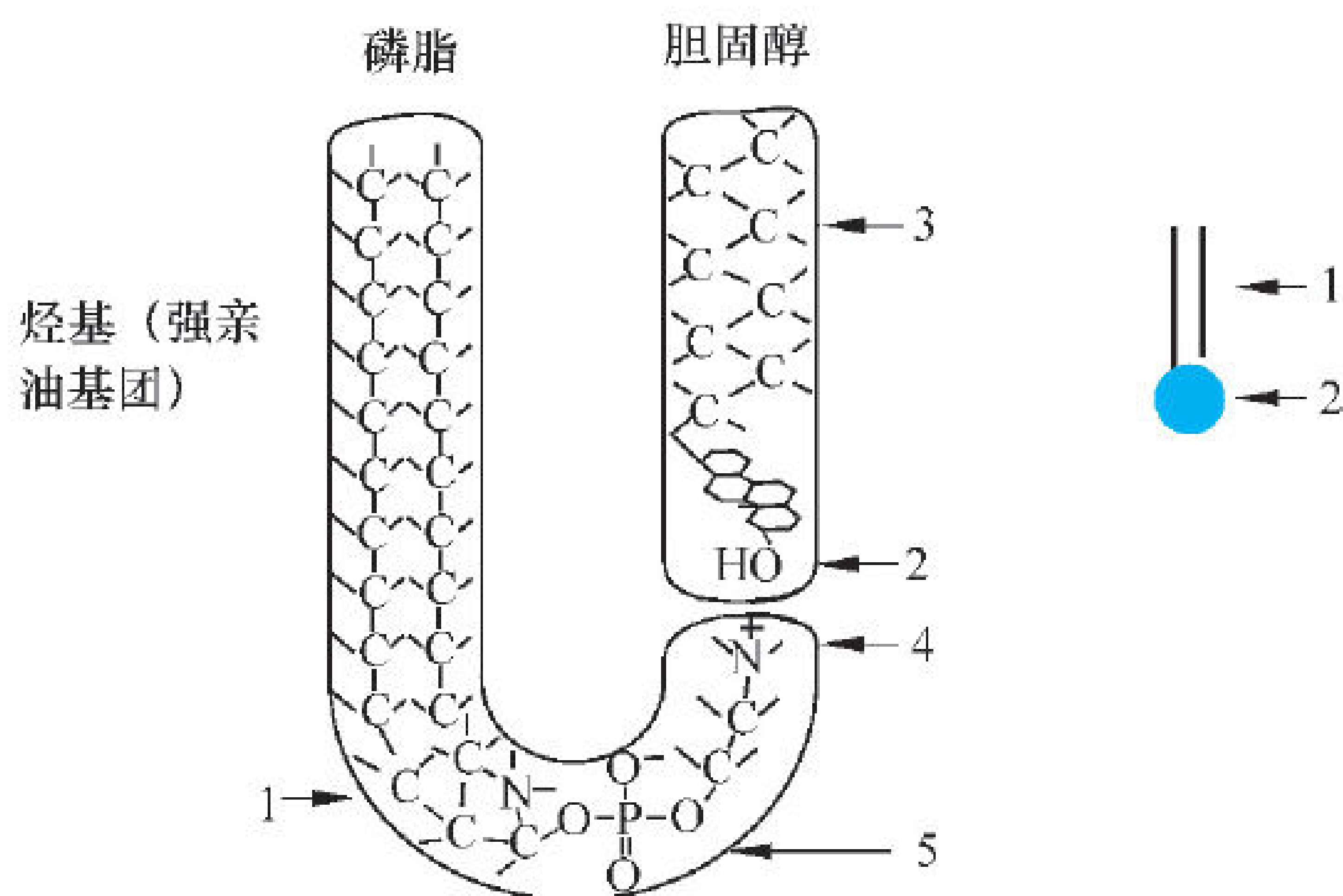


图 16-2 磷脂与胆固醇在脂质体中的排列示意图

1. 亲油基团；2. 亲水基团；3. 强亲油基团；

4. 季铵盐型阳离子部分；5. 磷酸酯型阴离子部分

通过薄膜分散法制成的大多室脂质体可通过超声法、振荡分散法、高压乳匀机匀化法、挤压法等再分散成所需粒径的小单室脂质体。

（2）适用性：主要用于易溶于有机溶剂的脂溶性药物。

2. 逆相蒸发法

（1）操作：逆相蒸发法（reverse-phase evaporation method）系将磷脂等膜材溶于有机溶剂，如氯仿、乙醚等，加入待包封药物的水溶液（水溶液：有机溶剂＝1∶3～1∶6）进行短时超声，直至形成稳定的 W/O 型乳剂。然后减压蒸发除去有机溶剂，达到胶态后，滴加缓冲液，旋转使器壁上的凝胶脱落，然后在减压下继续蒸发，制得水性混悬液。通过凝胶色谱法或超速离心法，除去未包入的药物，即得大单室脂质体。

（2）适用性：本法可包裹较大体积的水溶液，适合于包裹水溶性药物及大分子生物活性物质。

3. 超声分散法

（1）操作：超声分散法（ultrasonic dispersion method）系将磷脂、胆固醇和待包封药物一起溶解于有机溶剂中，混合均匀后旋转蒸发去除有机溶剂，将剩下的溶液再经超声波处理，分离得到脂质体。超声波法可分为两种，“水浴超声波法和探针超声波法”。如先用薄膜分散—超声乳化法制备维生素 C 脂质体，然后将 PEG 溶液与维生素 C 脂质体混合制备 PEG 包覆的脂质体。电镜照片证明 PEG 在脂质体外形成了一层膜，粒径增加，脂质体经 PEG 包覆后包封率增加并提高脂质体的稳定性。

（2）适用性：本法是制备小脂质体的常用方法，但是超声波易引起药物的降解问题，故不适用于此类药物。

4. 复乳法

（1）操作：复乳法（multiple emulsion method）是首先将磷脂溶于有机溶剂，加入待包封药物的溶液，乳化得到 W/O 型初乳，然后将初乳加入到 10 倍体积的水中混合，乳化得到 W/O/W 型乳液，然后在一定温度下去除有机溶剂即可得到脂质体。乳化过程和有机溶剂去除过程中的温度对脂质体的粒径有比较大的影响，较低的温度有利于减小脂质体的粒径，通过控制温度可以制得粒径为 400nm 的脂质体。

（2）适用性：此法制备的脂质体为非同心多囊结构，与常规脂质体结构不完全相同，比较适用于包封水溶性药物，可提高包封率，并具有一定的缓释效果。

5. 注入法

(1) 操作：注入法（injection method）将类脂质和脂溶性药物溶于有机溶剂中（油相），然后把油相匀速注射到高于有机溶剂沸点的恒温水相（含水溶性药物）中，搅拌挥尽有机溶剂，再乳匀或超声得到脂质体。注入法常用溶剂有乙醚、乙醇等。根据溶剂不同可分为乙醚注入法和乙醇注入法。乙醇注入法避免了使用有机溶剂，乙醚注入法制备的脂质体大多为单室脂质体，粒径绝大多数在 2μm 以下，操作过程中温度比较低（40℃）。

(2) 适用性：本法适用于在乙醚中有较好溶解度和对热不稳定的药物，同时通过调节乙醚中不同磷脂的浓度，可以得到不同粒径且粒径分布均匀的脂质体混悬液。

6. 冷冻干燥法

(1) 操作：冷冻干燥法（freeze-drying method）系将磷脂经超声处理高度分散于缓冲盐溶液中，加入冻干保护剂（如甘露醇、海藻糖、葡萄糖、蔗糖等）冷冻干燥后，再将干燥物分散到含药物的水性介质中，形成脂质体。冻干保护剂能降低冷冻和融化过程对脂质体的损害，用量一般为 2%～5%。保护剂的选择是成功制备脂质体的关键因素，制备过程中冻干温度、速率及时间等因素也会对脂质体的包封率和稳定性产生很大影响。

(2) 适用性：此法适合包封对热敏感的药物，而且不使用有机溶剂。

7. pH 梯度法

(1) 操作：pH 梯度法（pH-gradient method）也称主动载药法，是利用两亲性的药物能以电中性的形式跨越脂质双层，而其电离形式不能跨越的原理来实现的。通过形成脂质体膜内、外水相的 pH 梯度差异，使脂质体外水相的药物自发地向脂质体内部聚集。本法通常用脂质体包封酸性缓冲盐，然后用碱把外水相调成中性，建立脂质体内外的 pH 梯度。药物在外水相的 pH 环境下以亲脂性的中性形式存在，能够透过脂质体双层膜，而在脂质体内水相中药物被质子化转为离子形式，不能再通过脂质体双层回到外水相，因而被包封在脂质体中。

(2) 适用性：对于两亲性药物，如某些弱酸弱碱，其油水分配系数受介质 pH 和离子强度的影响较大，适宜用 pH 梯度法制备。

硫酸铵梯度法类似于 pH 梯度法，但制备时不是使用一定 pH 的酸性溶液，而是使用一定浓度的硫酸铵溶液，在脂质体内外相之间制造一定的硫酸铵梯度而不是 pH 梯度。

此外，制备脂质体的其他方法还有前体脂质体法、超临界法、熔融法、冻融法、喷雾干燥法、微射流法等。

(四) 脂质体的质量评价

1. 形态、粒径和粒度分布测量 可采用光学显微镜或电镜观察，脂质体的形态为多层囊状或多层圆球，应提供照片。粒径大小可用光学显微镜或电镜测定，也可用 Coulter 计数器、粒度分布光度测定仪及激光散射仪等。

2. 载药量和包封率 载药量（loading drug，*LD*）和包封率（entrapment efficiency，*EE*），是评价脂质体质量好坏的两个重要指标。应用葡聚糖凝胶过滤法（分子筛法）、超滤膜过滤法、超速离心法、微型柱离心法和透析法等常用的分离方法，分别测定脂质体中包封的药量和介质中的药量，由式（16-6）、式（16-7）分别计算载药量与包封率：

$$\text{载药量} = \frac{\text{脂质体中所含药量}}{\text{脂质体的总量}} \times 100\% \tag{16-6}$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{脂质体中包封的药量}}{\text{脂质体中包封与未包封的总药量}} \times 100\% \tag{16-7}$$

3. 突释效应和渗漏率 药物在脂质体中的情况一般有3种，即吸附、包入或嵌入。在体外释放度试验时，表面吸附的药物会快速释放，称为突释效应，开始0.5h内的药物累积释放率要求低于40%。

若脂质体产品分散在液体介质中贮藏，应检查渗漏率，可由式（16-8）计算：

$$渗漏率=\frac{产品在贮藏一定时间后渗漏到介质中的药量}{产品贮藏前包封的药量}\times 100\% \tag{16-8}$$

4. 氧化程度

（1）原因：脂质体含有的磷脂容易被氧化，这是脂质体突出的问题。在含有不饱和脂肪酸的脂质混合物中，磷脂的氧化分3个阶段：单个双键的偶合、氧化产物的形成、乙醛的形成及键断裂。因各阶段产物不同，氧化程度很难用一种试验方法评价，《中国药典》（2010年版）采用氧化指数为指标。

（2）氧化指数的测定：由于氧化偶合后的磷脂在波长230nm左右具有紫外吸收峰而有别于未氧化的磷脂。测定脂质体的磷脂时，其氧化指数应控制在0.2以下。具体方法是将磷脂溶于无水乙醇配成一定浓度的澄明溶液，分别测定在波长233nm及215nm的吸光度A，由式（16-9）计算氧化指数：

$$氧化指数=A_{233nm}/A_{215nm} \tag{16-9}$$

5. 靶向性评价 靶向制剂应提供靶向性的数据，如药物体内分布数据及体内分布动力学数据等（详见本章第1节）。

6. 脂质体制剂 应符合《中国药典》（2010年版）有关制剂通则的规定。脂质体并不是产品的最终剂型形式，需要进一步制成一定的剂型，所以，除了应符合脂质体的要求外，还应分别符合有关制剂通则（如片剂、胶囊剂、注射剂、眼用制剂、鼻用制剂、贴剂、气雾剂等）的规定。

（五）处方举例

例16-1： 盐酸维拉帕米（VH）脂质体的制备

【处方】 盐酸维拉帕米　1g　　磷脂　3g
胆固醇　1g

【制法】 （1）薄膜分散法：①磷脂、胆固醇（质量比3∶1）以适量氯仿-甲醇溶液（1∶1）溶解，置圆底烧瓶中，45℃旋转蒸发除去溶剂，使之在瓶壁上形成一层均匀、干燥的薄膜，充氮气，真空干燥过夜；②在烧瓶中加入含一定量药物的pH值为7.4的磷酸盐缓冲液，在45℃下振摇，使膜脱落、水化，常温下继续水化4h；③在冰水浴中进行超声处理（超声时间3s，间隔时间10s，共3min），即得均匀的VH脂质体混悬液。

（2）乙醇注入法：①磷脂、胆固醇（3∶1）与适量药物以少量乙醇溶解，用针头缓缓注入到60℃恒温、磁力搅拌下的一定量pH值7.4的磷酸盐缓冲液中；②60℃保温搅拌20min后，改为常温继续搅拌2h，使乙醇挥发完全，超声，即得。

（3）逆相蒸发法：①将磷脂、胆固醇（3∶1）溶于适量乙醚中，将药物溶于适量pH值7.4的磷酸盐缓冲液中；②将此两种溶液混合，超声处理使之形成W/O型乳剂；③倒入圆底烧瓶中，于30℃下旋转蒸发，小心控制蒸发速率，当混合物达到黏稠的胶态时，再加入适量pH值7.4的磷酸盐缓冲液；④继续在30℃下旋转蒸发30min，除尽乙醚，超声，即得。

（4）硫酸铵梯度法：①首先使用乙醇注入法制备空白脂质体，方法同乙醇注入法，只是未加入药物且水相换为0.225mol·L^{-1}硫酸铵溶液；②将所得空白脂质体于一定量的pH值7.4的磷酸盐缓冲液中透析24h；③将透析好的空白脂质体于45℃下保温，在搅拌下缓慢加入一定量25g·L^{-1}的VH水溶液，继续保温搅拌5min，用pH值7.4的磷酸盐缓冲液调整体积，即得。

【注解】①VH的正辛醇/水分配系数为0.34，适合于包封于脂质体的内水相，但也可有一部分药物分布于磷脂双分子层中，因此不同的制备方法的包封率不同；②薄膜分散、乙醇注入和逆相蒸发等被动载药法制备的VH脂质体包封率均偏低，原因是水溶性分子容易在制备过程中分布于外水相，导致内水相中的药物量偏低。硫酸铵梯度法通常适合弱碱性药物的包封，其载药机制为弱碱性药物在外水相较高的pH下，以非解离形式穿过磷脂双分子膜进入脂质体，在内水相中较低的pH下，即变为解离形式，无法回到外水相，整个过程相当于药物分子沿pH梯度进入脂质体内部的过程，且此过程不可逆，所以药物包封率高（达95%以上），稳定性良好，因此选择硫酸铵梯度法作为VH脂质体的制备方法。

（六）泡囊

1. 泡囊的概念　泡囊（niosomes）指由非离子型表面活性剂为囊材制成的单层囊泡。一般来讲，囊泡的粒径较小（<50nm），稳定性好于传统脂质体，组织通透性高，具有明显的EPR效应（enhanced permeability and retention effect），有利于肿瘤、炎症等有渗漏性血管组织的定向聚集，且可避免因磷脂氧化而带来的脂质体毒性。越来越多的研究结果表明，泡囊有望成为极具潜力的新型药物给药系统。

2. 泡囊常用的载体材料

（1）膜材料：单（双）烷基聚丙三醇醚类、脂肪酸山梨坦类（Span）、聚山梨酯类（Tween）、聚氧乙烯脂肪酸酯类以及诸多双亲性嵌段共聚物等。

（2）辅助材料：囊泡中加入胆固醇或二鲸蜡磷酸酯（DCP）等，可调整其释药速度，提高稳定性或靶向性。

3. 泡囊的制备方法　与脂质体相似，可采用薄膜分散法或逆向蒸发法等。

三、微乳

（一）概述

1. 微乳的概念　乳剂根据粒径大小可分为普通乳、亚微乳及纳米乳，其中亚微乳及纳米乳通常合称为微乳（microemulsions）。微乳是由水相、油相、乳化剂和助乳化剂按适当的比例采用高能乳化（机械）或低能乳化（自发或轻度振摇）形成的一种透明或半透明的、低黏度胶体分散体系，多属热力学稳定系统。按照微乳结构中油、水比例的不同将微乳分为3种：水包油型（O/W）、油包水型（W/O）和复乳。

2. 微乳的特点

（1）优点：作为药物载体，微乳给药系统近年来已得到广泛的研究与应用，其优点如下：

1）微乳可促进药物的吸收：微乳可通过提高难溶性药物的溶解度、增加水溶性药物的稳定性、避免肝首过效应和改善吸收屏障的通透性等机制，促进药物的吸收，提高其生物利用度。如抗肝炎药物联苯双酯（BDD）的水溶性很差（$3.6\mu g \cdot ml^{-1}$），与聚山梨酯80、Neobee M25和甘油三醋酸酯制备成微乳后，与混悬液相比较，血药浓度-时间曲线下面积（*AUC*）提高了5倍。

2）微乳可提高药物靶向性：微乳的使用可减少药物在正常组织中的分布，同时提高病变部位血药浓度。微乳还具有提高药物穿过血-脑屏障的能力，有利于脑部用药。

3）微乳可改善药动学性质：微乳在体内的代谢特点是由其本身性质所决定的。由于其粒径较小，在体内可逃避单核-吞噬细胞系统（RES）的捕获和吞噬，因此可延长药物在体内的循环时间。

4）提高稳定性：微乳为各向同性的透明液体，热力学稳定，易于制备和保存，对于易水解的药物，采用油包水型微乳可起到保护药物的作用。

5）缓释作用：水包油型微乳可作为疏水性药物的载体，油包水型微乳可延长水溶性药物的释放时间，起到缓释作用。

6）提高患者顺应性：微乳由于其低黏度，注射时不会引起疼痛，患者更易接受。

（2）缺点：由于口服微乳中应用的表面活性剂对胃肠道黏膜有刺激作用，长期使用会引起黏膜渗透性的改变和全身的慢性毒性；用作助乳化剂的醇类也有一定的刺激性和药理活性，限制了口服微乳在临床上的应用。

（二）微乳的组成与制备

1. 微乳的组成 微乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂组成。

（1）乳化剂：因微乳乳滴小，界面积大，需要大量乳化剂才能乳化，一般不同的油对乳化剂的 *HLB* 值有不同要求，制备 W/O 型微乳时，*HLB* 值为 3～6，而 O/W 型微乳需要的 *HLB* 值为 8～18。制备微乳常用的乳化剂根据来源分为天然乳化剂和合成乳化剂，常用的是表面活性剂类乳化剂。

1）天然乳化剂：如阿拉伯胶、西黄蓍胶及明胶、白蛋白和酪蛋白、大豆磷脂、卵磷脂及胆固醇等，天然乳化剂降低界面张力的作用不强，但可通过形成高分子膜而使乳滴稳定。其优点是无毒、价廉，但存在批间差异，对大量生产不利。

2）合成表面活性剂：常用的有脂肪酸山梨坦（Span）、聚山梨酯（Tween）、聚氧乙烯脂肪酸酯类（Myrij）、聚氧乙烯脂肪醇醚类（Brij）、聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物类（poloxamer）等非离子型表面活性剂，可作为 O/W 型或 W/O 型的乳化剂或稳定剂。一般认为非离子型表面活性剂用于口服无毒性，用于静脉给药有一定的毒性，其中 Pluronic F68 毒性低。

（2）助乳化剂：可调节乳化剂的 *HLB* 值，形成更小的乳滴，同时插入到乳化剂界面膜中，形成复合凝聚膜，提高膜的牢固性和柔顺性，又可增大乳化剂的溶解度，进一步降低界面张力，有利于微乳的稳定。常用的助乳化剂为一些短链醇或有适宜 *HLB* 值的非离子型表面活性剂，如甘油、丙二醇、乙二醇、乙醇、聚甘油酯等。

2. 微乳的制备

处方设计：制备微乳时通常应首先确定处方，包括油、水、乳化剂和助乳化剂，当油、乳化剂和助乳化剂确定了之后，可通过三元相图（图 16-3、图 16-4，可确定乳化剂的用量，也可以将其中两个组分按一定比例配成混合液）找出纳米乳区域，从而确定它们的用量。在确定乳化剂/助乳化剂（磷脂/乙醇＝K_m）的比例后，以乳化剂/助乳化剂、水、油作的三组分相图可用来研究如何制备含乳化剂量较少且稳定的纳米乳。确定了处方后，将各成分按比例混合即可制得纳米乳（无需作很大的功），且与各成分加入的次序无关。通常制备 W/O 型纳米乳比 O/W 型纳米乳容易。常用的制备方法：

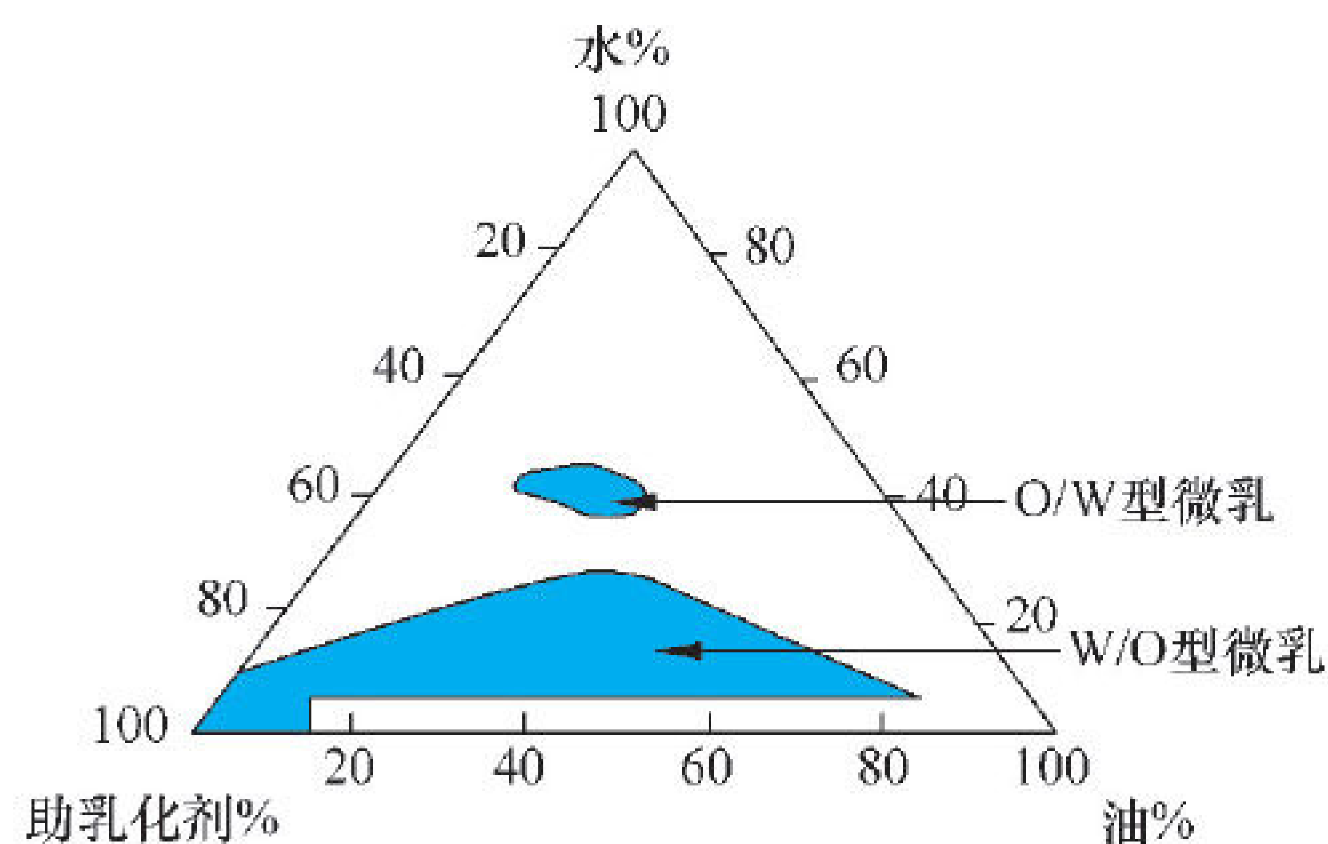


图 16-3 经典三元相图

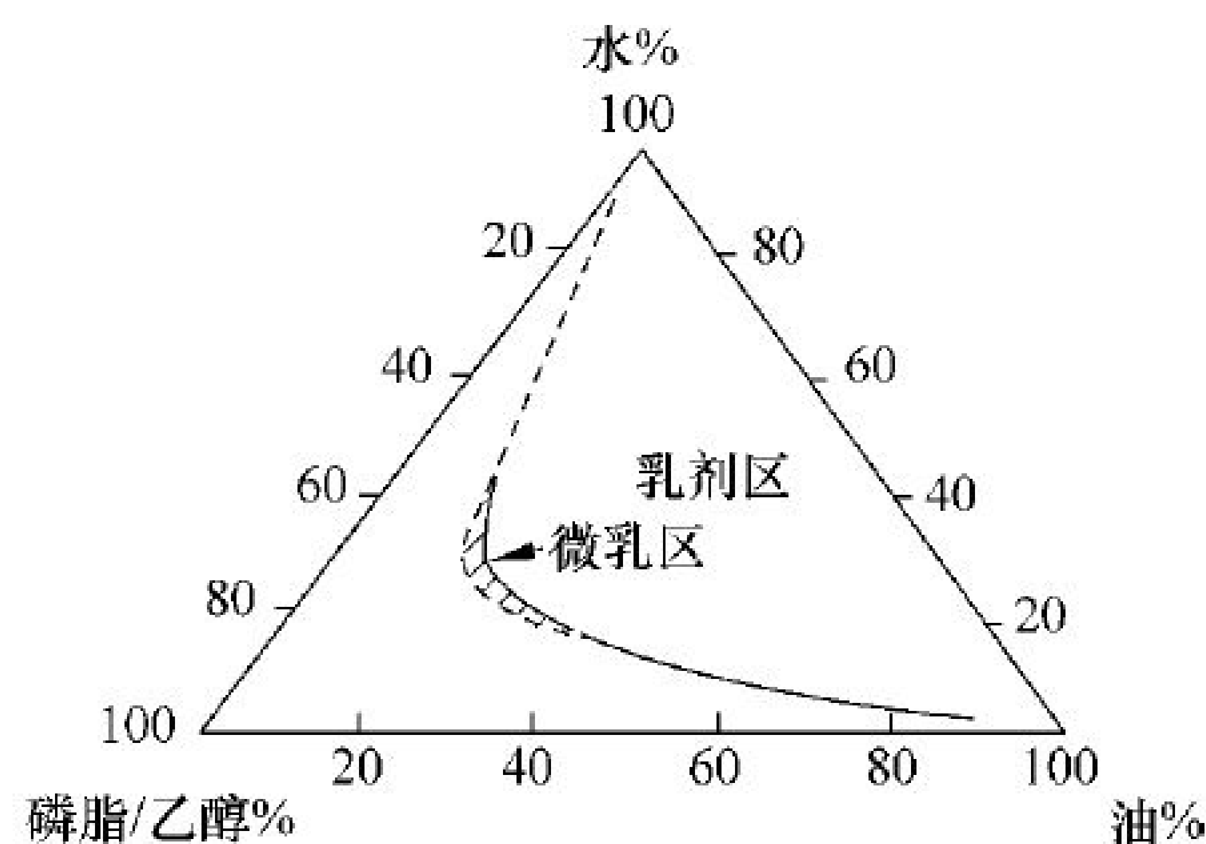


图 16-4 磷脂/乙醇（Km＝1.12）三元相图

（1）*HLB* 法：表面活性剂的 *HLB* 值对微乳的形成至关重要，一般认为表面活性剂的 *HLB* 值在 3～7 时可形成 W/O 型微乳，在 14～18 时可形成 O/W 型微乳，*HLB* 值在 7～14 时根据工艺条件形成可转相的微乳。通常离子型表面活性剂的 *HLB* 值很高，需要加入中等链长的醇作为助乳化剂或加入 *HLB* 值低的非离子型表面活性剂进行复配，经过试验得到各种成分间的最佳比例。非离子型表面活性剂可根据其 *HLB* 值对温度很敏感（在低温时亲水性强，在高温下亲油性强）的特点进行确定。随着温度升高，含非离子型表面活性剂的体系会出现各种类型的微乳。当温度恒定时可通过调节非离子型表面活性剂的亲水基和亲油基的比例达到所要求的 *HLB* 值。

（2）盐度扫描法：当体系中油的成分、油—水体积比（通常为 1）、乳化剂与助乳化剂的比例和浓度确定后，如果体系中盐度由低至高增加，往往会得到 3 种状态，即 WinsorⅠ（O/W 型微乳液和剩余油达到平衡状态）、WinsorⅡ（W/O 型微乳液和剩余水达到平衡状态）和 WinsorⅢ（双连续型与剩余油和剩余水达到平衡状态）。这是因为当体系中的盐量增加，水溶液中的乳化剂和油受到"盐析"作用而离析，同时盐压缩微乳的双电层，斥力下降，液滴容易接近，含盐量增加，使 O/W 型微乳进一步增溶油的量，导致微乳液中油滴密度下降而上浮，从而形成新相。对于扫描法，若改变组成中其他成分，如改变油或醇的含碳数也能造成 3 种结构类型微乳液之间的相互转换。

（3）乳化设备法：微乳的制备是一个自发乳化过程，所需设备少、能耗小。但自发制备微乳的同时，也具有微乳配方确定困难及使用的大量乳化剂、助乳化剂对产品性能具有一些不利影响等缺点。目前比较有效的乳化设备是高压匀化机和微射流乳化机。同常规乳化技术相比，可以大大降低乳化剂、助乳化剂的投入量，只需最低限度加入。

（三）自乳化给药系统

1. 概述 很多候选药物具有水难溶性，经口服给药常会导致生物利用度低、个体内及个体间存在较大差异等问题。为了解决药物溶解度差的问题，可采用表面活性剂增溶、环糊精包合、微粉化和脂质化等制剂学技术和方法。20 世纪 80 年代出现的自乳化药物传递系统（self emulsified drug delivery system，SEDDS）是口服脂质剂型，主要由药物、油和乳化剂组成的混合物，在水相中轻微搅拌，即可形成微细 O/W 型乳剂。当含亲水性乳化剂较高（*HLB*＞12，用量＞40%）或同时使用助乳化剂时，可在轻微搅拌下制得纳米乳（粒径 100nm 左右），则被称为自微乳化释药系统（self micro-emulsifying drug delivery system，SMEDDS）。SMEDDS 形成的乳剂比 SEDDS 粒径更小、更稳定。

自乳化的形成机制尚未完全阐明，主要有界面膜-液晶理论、界面张力说、增溶理论、热力学理论。其中"界面膜-液晶理论"和"界面张力说"为大多数人所认同。

2. 制备方法 在选择了合适的油相、乳化剂、助乳化剂后，可以有两种制备方法。

（1）直接乳化法：将乳化剂加入油相中，搅拌均匀后加入水相中，然后用助乳化剂滴定油水混合物，直至形成透明均一的自乳化系统。

（2）油中乳化法：将乳化剂、助乳化剂加入油相中，若不溶可以缓慢加热搅拌形成透明均一的溶液，然后将混合油相滴入水相中，搅拌至透明，或用水相滴定混合油相，直至形成透明微乳。

3. 纳米乳研制的局限性 ①制备纳米乳时，对处方中的组分安全性要求很高，研究开发无毒、无刺激性和生物相容性好的乳化剂、助乳化剂和油相是急需解决的问题；②纳米乳制备过程中需加入大量的乳化剂，一般占体系油量的 5%～30%，导致纳米乳的潜在毒性增加；③W/O 型的纳米乳易被大量水溶液稀释后破坏，所以纳米乳经口服或注射时，被胃液或血液稀释，使其粒径变大，转变为普通乳剂，保持纳米乳的性质和粒径稳定是非常关键的问题。

（四）微乳的质量评价

1. 乳滴粒径及其分布 乳滴粒径是静脉注射用亚微乳的质量指标之一，静脉亚微乳的乳滴不

应造成毛细血管阻塞或肺栓塞。

(1) 测定乳滴粒径的方法

1) 激光衍射测定法：无须加入电解质，因而不会影响亚微乳的稳定性。

2) 电镜法：包括扫描电镜法（SEM）、透射电镜法（TEM）和透射电镜冷冻碎裂法。其中透射电镜冷冻碎裂法，将乳剂速冻再碎裂，可区别乳滴与极易混淆的气泡，可测出分子的尺寸及类脂等大分子的精细结构。

3) 光子相关光谱法和计算机调控的激光衍射测定法：可有效地测定 0.05～10μm 范围的乳滴。

(2) 乳滴粒径分布的测定：可记录下列范围的乳滴数：0.0～99.9nm，100～199.9nm，200～299.9nm 等，测定大量（不少于 600 个）乳滴后，以频数（某范围内的乳滴数占总乳滴数的百分比）为纵轴，以粒径为横轴，绘出乳滴粒径分布图。目前可用带有计算机软件的粒度分析测定仪自动测得，快速、方便、准确。

2. 药物的含量 纳米乳和亚微乳中药物含量的测定一般采用溶剂提取法。溶剂的选择原则，主要应使药物最大限度地溶解在其中，而最少溶解其他材料，溶剂本身也不应干扰测定。

3. 稳定性 纳米乳通常是热力学稳定体系，但有些纳米乳在贮存过程中粒径也会变大，甚至会分层。亚微乳通常是热力学上不稳定的体系，在制备过程中乳滴都有增大的倾向，评定亚微乳的稳定性是决定其贮存期的基本因素。《中国药典》(2010 年版) 中仅对口服乳剂有规定，应包括稳定性影响因素试验、加速试验和长期试验，稳定性的重点考察项目为性状、分层现象、药物及有关物质含量等，可作为参考，也可对电导、黏度、ζ电位、pH 值等进行测定。

(五) 处方举例

例 16-2： 亚甲蓝微乳

【处方】	亚甲蓝	1g	大豆油	54g
	Span80-Tween80 (*HLB*=6)	36g		
	Transcutol P	5.4g	5%葡萄糖溶液	3.6g

【制法】 精密称取处方量亚甲蓝，将其溶解于 Transcutol P-质量分数为 5%的葡萄糖溶液中，依次加入大豆油和 Span80-Tween80 (*HLB*=6)，在 45℃下搅拌 20min，混匀，即得质量分数为 1%的微乳。

【注解】 ① 亚甲蓝 (methylene blue，MB) 临床上常用作氰化物中毒的解毒药。近年来研究表明，亚甲蓝具有一定的镇痛效果。随着前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy，SLNB) 的发展和完善，亚甲蓝作为淋巴示踪剂已广泛的用于 SLNB。亚甲蓝微乳可靶向于淋巴系统，而不参与血液循环，避免了周围组织的染色，使示踪更加准确、有效。亚甲蓝为氧化还原剂，水溶液不稳定，易被空气氧化，选用质量分数为 5%的葡萄糖溶液作为水相，利用葡萄糖的强还原性抑制了亚甲蓝的氧化，确保其稳定性。② 微乳中含有大量乳化剂，而大多表面活性剂类的乳化剂具有刺激和溶血作用，故应尽量减少乳化剂的用量。但乳化剂用量越少，耐稀释能力越弱，微乳越不稳定，因而应兼顾乳化剂的用量和微乳的稳定性。通过绘制伪三元相图和试验设计，确定了以大豆油为油相，Span80-Tween80 (*HLB*=6) 为乳化剂，Transcutol P 为助乳化剂的处方。

四、纳米粒

(一) 概述

1. 概念 20 世纪 70 年代，Narty 等人首先将纳米粒作为药物载体，30 多年来在药剂学领域

得到广泛的推广。纳米粒（nanoparticles，NP）是指由天然或合成高分子材料制备的粒径小于1μm的载药固态胶体微粒，药物可以溶解、包裹于其中或吸附在实体上，对各种类型的药物具有较好的体内靶向性与长效作用。根据结构特征，可将纳米粒分为骨架实体型的纳米球（nanospheres）和膜壳药库型的纳米囊（nanocapsules），对于结构特征不明显、形状不规整的载药微粒则统称为纳米粒。

在药剂学中，纳米粒系指粒径在1～1000nm的粒子，它们具有特殊的医疗价值。当药物到达血液系统时，经典的药物剂型（如片剂、软膏剂、注射剂）不能调整药物在体内的行为（分布和消除），药物是根据其化学结构决定其物理和化学性质，从而影响其生物特性（组织和血浆蛋白亲和性、膜受体亲和力、对酶生物转化的敏感性等）。而药物与纳米粒载体结合后，可隐藏药物的理化特性，因此其体内过程依赖于载体的理化特性。

2. 特点 纳米粒对肝、脾或骨髓等部位具有靶向性，或包衣结合直径为10～20nm顺磁性四氧化三铁粒子，可有特殊的靶向作用。这些特性在疑难病的治疗及新剂型的研究中得到广泛的关注：① 作为抗癌药的载体是其最有价值的用途之一。聚氰基丙烯酸烷酯纳米球易聚集在一些肿瘤中，提高药效，降低毒副作用。纳米粒直径小于100nm时，能到达肝薄壁细胞组织，从肿瘤有隙漏的内皮组织血管中逸出而滞留在肿瘤内，肿瘤的血管壁对纳米囊粒有生物黏附性。② 提高抗生素和抗真菌、抗病毒药治疗细胞内细菌感染的功效。③ 作为口服制剂，可防止多肽、疫苗类和一些药物在消化道中的失活，提高药物口服稳定性，提高其生物利用度，如胰岛素微球不受蛋白水解酶的影响，灌服可使糖尿病大鼠血糖明显降低，禁食服50U·kg^{-1}、不禁食服100U·kg^{-1}，都可维持低血糖20～26d。④ 作为黏膜给药的载体，如一般滴眼剂消除半衰期仅1～3min，纳米粒滴眼剂会黏附于结膜和角膜，可大大延长作用时间；还可制成鼻黏膜、经皮吸收（作为微贮库在角质层贮藏）等各种给药途径的制剂，均可延长或提高药效。

（二）纳米粒的载体材料

制备纳米粒的材料与微囊和微球的材料基本相同，根据材料是否降解可分为非生物降解型载体材料和生物降解型载体材料。

1. 非生物降解型载体材料 此类材料主要有聚丙烯酰胺类和聚甲基丙烯酸烷酯类等。后者包括甲基丙烯酸甲酯（MMA）、羟丙甲基丙烯酸甲酯（HPMA）、甲基丙烯酸（MA）及乙烯甘油二甲基丙烯酸酯（EGDMA）等。如以聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）为材料，制备了抗高血压药依那普利的口服纳米粒，平均粒径为297nm。由于此类聚合物在体内不能降解，所以现在的研究更注重应用生物降解型材料。

2. 生物降解型载体材料 此类材料主要有聚氰基丙烯酸烷酯和聚酯类等化合物。前者主要有聚氰基丙烯酸甲酯（PMCA）、乙酯（PECA）、丁酯（PBCA）、异丁酯（PIBCA）、己酯（PHCA）及异己酯（PIHCA）等，在体内的降解速度与酯链的长度成反比，细胞毒性与降解速度有关，并有随链增长而减小的倾向。聚酯类化合物的主链中均具有酯链结构，包括聚乳酸（PLA）、聚羟基乙酸（PGA）、乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）、聚己内酯（PCL）、聚羟丁酸（PHB）、聚羟戊酸（PHV）、聚癸酸（PDA）等。其中以PLA、PLGA、PCL及PLA与PCL的共聚物等最为常用，PLA、PLGA已获美国FDA批准用于注射给药。

聚维酮（PVP）、壳聚糖、海藻酸钠、明胶等亲水性聚合物也可用于制备载药纳米粒。

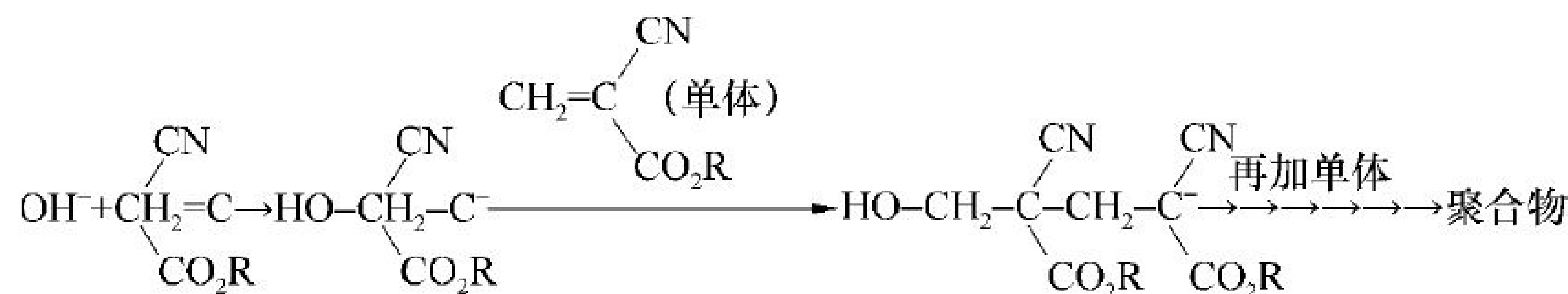
（三）纳米粒的制备

1. 乳化聚合法 以水作连续相的乳化聚合法是目前制备纳米粒主要方法之一。将单体分散于水相乳化剂中的胶束内或乳滴中，遇OH^-或其他引发剂分子或经高能辐射发生聚合，胶束及乳滴

作为提供单体的仓库，乳化剂对相分离的纳米粒也起防止聚集的稳定作用。聚合反应终止后，经分离呈固态。一个固态纳米粒通常由 10^3～10^5 个聚合物分子组成。

（1）聚氰基丙烯酸烷酯纳米粒：聚氰基丙烯酸烷酯（polyalkylcyanoacrylate，PACA）极易生物降解，在体内几天即可消除，其降解速率基本上随烷基碳原子数的增加而降低。在甲、乙、丁、异丁和己酯中，以丁酯降解最慢、体内耐受性好。经用 ^{13}C-PACA 试验表明，降解产物为水溶性的聚氰基丙烯酸，不贮存于组织内而从尿中排泄。

1）原理：在室温下的聚合反应以水中 OH^- 离子作引发剂，故 pH 对聚合反应速率的影响较大，碱性溶液时反应快。反应式如下：



聚合物可形成膜，得纳米囊；亦可形成实体，得纳米球。通常制得的聚合物平均分子量低，纳米粒软且容易黏连，故稳定剂的应用特别重要，溶液的 pH 及单体浓度也是影响粒径的重要因素。

2）举例：以 0.5%右旋糖酐为稳定剂制备聚氰基丙烯酸丁酯纳米球，pH 值为 2 时粒径最小（130nm），而 pH 值为 3 时粒径增大 50%（pH 再高，反应太快不易成球）；一般搅拌速率增高粒径变小，但过高会使粒径变大，如 $600r \cdot min^{-1}$ 及 $3000r \cdot min^{-1}$ 分别得 126nm 及 161nm 的平均粒径；温度高过 20℃粒径变大，粒径分布变宽；无乳化剂制得的纳米球贮存时易黏连。

3）特点：本法制备的纳米囊或纳米球中载药量在 15%～90%范围内，亲脂性药物载药量较高。

（2）聚甲基丙烯酸甲酯纳米粒：聚甲基丙烯酸甲酯（polymethyl methacrylate，PMMA）由辐射乳化聚合法或化学引发聚合法制备。该法在水介质中进行聚合，可避免用有机溶剂，有时可加入羟丙甲基丙烯酸甲酯（HPMA），以提高甲基丙烯酸甲酯（MMA）单体的水溶性。聚合物的平均分子量及纳米囊或纳米球的粒径均随单体浓度的增大、引发剂（如过硫酸钾）浓度的降低及温度的降低而增大。制备 PMMA 纳米球时一般不加乳化剂，但加入高分子保护胶（如蛋白质）可使纳米球粒径分布变窄。药物可在聚合前加入，或用二步法制备纳米球。

2. 天然高分子凝聚法 天然高分子材料可由化学交联、加热变性或盐析脱水法凝聚成纳米囊或纳米球。

（1）白蛋白纳米球

1）制备工艺：将白蛋白与药物（或同时还有磁性粒子做成磁性纳米球）溶于或分散于水中作水相，在 40～80 倍体积的油相中搅拌或超声得 W/O 型乳状液，将此乳状液快速滴加到热油（100～180℃）中并保持 10min；白蛋白变性形成含有水溶性药物（或还有磁性粒子）的纳米球，再搅拌并冷至室温，加乙醚分离纳米球，离心，再用乙醚洗涤，即得。常用油相有液体石蜡或棉籽油。

2）特点：白蛋白纳米球的粒径及其分布，基本上不受白蛋白浓度、乳化时间、超声波的强度、水/油两相体积比等因素的影响。该法由于条件相对温和，适用于温度敏感型或一些大分子药物纳米粒的制备。

（2）明胶纳米球：将 W/O 型乳状液中的明胶乳滴冷却至胶凝点以下用甲醛交联固化，可用于

对热敏感的药物。如将含有丝裂霉素的明胶溶液在芝麻油中乳化，将形成的乳状液在冰浴中冷却，使明胶乳滴完全胶凝，再用丙酮稀释，用 50nm 孔径的滤膜过滤，弃去粒径较大的纳米球。用丙酮洗去纳米球（≤50nm）上的油，加 10%甲醛的丙酮溶液，使纳米球交联 10min，丙酮洗涤，干燥，即得粒径范围在 100～600nm、平均粒径 280nm 的单个纳米球。

（3）壳聚糖纳米球

1）制备方法：壳聚糖纳米粒的制备方法主要有乳化-交联法、凝聚-沉淀法、喷雾干燥法、乳滴聚结法、离子胶凝法和反向胶束法等。其中，离子交换法是通过在壳聚糖溶液中加入多聚磷酸钠，利用壳聚糖的游离氨基与多聚磷酸钠阴离子发生分子间或分子内交联反应，从而制备壳聚糖纳米粒的方法。

2）特点：该方法制备过程简单，条件温和，不需要有机溶剂，可得到大小均一的纳米粒。壳聚糖与多聚磷酸钠的比例对形成纳米粒至关重要，可通过调节比例优化制备工艺。

3. 液中干燥法

（1）适用性：液中干燥法是目前制备聚酯类高分子纳米粒和微球最为常用的方法，可用于包封疏水性和亲水性药物，尤其适合于水溶性大分子如蛋白质、多肽类等，亦称溶剂挥发法（solvent evaporation method）或复乳法（multiple emulsion method）。

（2）举例：如取 20mg 曲安奈德与 400mgPLA 溶于 2ml 氯仿中作为油相，与 0.5%明胶溶液 40ml 在 15℃以下超声乳化 45min 制得 O/W 型乳状液，再升温至 40℃缓慢蒸发氯仿，再超声蒸发 45min 除尽氯仿，离心，水洗后将纳米球混悬于水，冻干 2 天。纳米球平均粒径为 476nm，纳米球收率 79.2%，载药量 4.5%。

（3）影响因素：纳米囊或纳米球的粒径取决于溶剂蒸发之前形成乳滴的粒径，可通过搅拌速率、分散剂的种类和用量、有机相及水相的比例、黏度、搅拌器的形状和温度等因素调节。

4. 自动乳化法

（1）基本原理：在特定条件下，乳状液中的乳滴由于界面能降低和界面骚动，而形成更小的纳米级乳滴。接着再固化、分离，即得纳米粒。

（2）举例：如用乳酸羟基乙酸共聚物（PLGA）制备多肽类药物那法瑞林（nafarelin acetate，NA）的纳米球时，120mg PLGA、3mg NA 混悬于经 0.2μm 滤膜过滤的纯化水 1.5ml 中，加混合溶剂（15ml 丙酮、0.5ml 二氯甲烷），倒入抽气减压、中等速度搅拌的 50ml PVA 水溶液（$20g \cdot L^{-1}$）中，形成 O/W 型乳状液，丙酮迅速扩散进入水相，使水相及有机相间的界面张力明显降低；而水扩散入乳滴内，使聚合物沉淀。纳米球表面吸附的高分子保护胶 PVA 分子可阻止搅拌时纳米球的黏连与合并。经 3～4h，二氯甲烷从混合溶剂中挥发，纳米球在水中进一步固化。用滤膜过滤后，滤液超速离心 1h，除去游离的药物并洗去 PVA，所得纳米球再分散在水中、再超速离心，即得 200～300nm 粒径的纳米球。由于 PLGA 迅速沉积以及 PLGA 与 NA 之间的离子作用的协同效应，可提高 NA 的包封率。如聚合物中加少量带负电的磷脂（如二棕榈酰磷脂酰甘油酯），可使水溶性 NA 漏泄减少。

5. 盐析法

（1）举例：如以此法制备了地塞米松的聚三亚甲基碳酸酯（polytrimethylene carbonate，PTMC）和单甲氧基聚乙二醇（methoxypolyethylene glycol，mPEG）-PTMC 纳米粒，包封率分别为 54%和 88%，药物在 37℃下可以保持 20 周内稳定，地塞米松可以维持释放 14～60d。盐析剂的选择对增加药物的包封率很重要。

（2）适用性：本法适用于 CAP、PLA、EC 和聚丙烯酸树脂等数种聚合材料，包封率高，容

易放大，适用于热敏性药物，缺点是只能用于亲脂性药物。

此外，制备纳米粒的方法还有溶剂置换法、界面沉淀法、界面聚合法和超临界流体技术等。

6. 固体脂质纳米粒的制备

(1) 固体脂质纳米粒的概念：固体脂质纳米粒（solid lipid nanoparticles，SLN）是指以天然或合成的高熔点脂质为骨架载体材料制备的纳米粒，粒径大小在50～1000nm。SLN是20世纪90年代开始发展起来的一种新型载药纳米载体。

(2) 固体脂质纳米粒的特点：① 载体材料在室温下是固体，所以SLN的物理稳定性高、药物泄漏少、具有缓释特征；② 制备SLN的脂质材料生物相容性强、易降解和安全性高，适宜于规模化生产；③ 固体脂质材料结晶度高、载药量有一定的局限性。

(3) 固体脂质纳米粒的基本组成：包括脂质材料和乳化剂。

1) 脂质材料：① 固态脂质：主要有三硬脂酸（或月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸）甘油酯，单硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、硬脂酸、硬脂醇、棕榈酸、月桂酸、胆固醇等；② 液态脂质：主要有辛酸（或癸酸）甘油酯、月桂酸己酯、2-辛基月桂醇、棕榈酸异丙酯、油酸、亚油酸、维生素E及各种天然植物油，如大豆油、玉米油、葵花籽油、橄榄油、花生油等。也可将上述不同类型的脂质材料混合使用，达到稳定纳米粒的目的。

2) 乳化剂：天然或合成的磷脂及其加氢衍生物或其混合物、生物胆盐、Myrij、Brij、poloxamer、羟乙基山梨醇醚或山梨酸酯等。也可将上述两种或多种双亲性物质联合应用，以制备物理稳定性高的固体脂质纳米粒。

(4) 固体脂质纳米粒的制备

1) 熔融匀化法（melt homogenization method）：是将固态脂质和磷脂等加热熔化，加入适量的液态脂质和药物，充分溶解，在剧烈搅拌的条件下将熔融液分散到相同温度（>70℃）的含有表面活性剂的水相中，即得初乳，经高压乳匀机进一步乳化，低温水相中冷却、固化，即得。该方法为制备SLN的最常用方法，但由于药物在高温下与脂质混熔，冷却后呈过饱和态，所以药物有可能在SLN表面析出，甚至在水相中析出，应引起足够的重视。

2) 冷却匀化法（cold homogenization method）：是将药物与高熔点脂质混合熔融并冷却，与液氮或干冰一起研磨，再与表面活性剂溶液在低于脂质熔点5～10℃的温度进行多次高压匀质化，适用于对热不稳定药物，但所得纳米粒粒径偏大。

3) 微乳法（microemulsification method）：指在熔融的高熔点脂质中加入磷脂、助乳化剂与水制成微乳或亚微乳，再倒入冰水中冷却即得纳米球。制备的关键是选用适宜的助乳化剂，如药用短链醇或非离子型表面活性剂，其分子长度通常约为乳化剂分子长度的一半。

(5) 举例：取喜树碱、豆磷脂和硬脂酸，在通N_2条件下加热至80℃±5℃，搅拌下加入相同温度的甘油和Poloxamer 188水溶液制成初乳，在80℃±5℃和通N_2条件下，高压乳匀机41.4MPa压力下乳匀5次，充N_2分装，迅速冷却形成喜树碱纳米球混悬液，粒径范围为30～330nm，平均粒径为（196.8±21.3）nm，载药量4.77%，包封率99.53%。小鼠体内药物的分布研究表明，血液、心、脑的靶向效率高于单核吞噬细胞丰富的肝与脾，肾脏分布最低。

(四) 纳米粒的质量评价

载药纳米粒的质量要求，可参考《中国药典》（2010年版）二部附录“微囊、微球与脂质体制剂指导原则”。

1. 有害有机溶剂的限度检查 在纳米粒的制备过程中使用有机溶剂时，应按规定测定残留溶剂。

2. 形态、粒径及其分布的检查

（1）形态观察：在扫描电镜（SEM）或透射电镜（TEM）下观察纳米粒，并提供相关照片。

（2）粒径及其分布：纳米粒的大小及其分布通常采用激光散射粒度分析仪测定，或电镜照片经计算机软件分析，再绘制直方图或粒径分布图，须提供粒径的平均值及其分布的数据或图形。

3. 载药量或包封率的检查　载药量与包封率可用于评价制备纳米粒的处方及工艺的合理性，以便进行进一步优化或筛选，并对试验研究或临床应用提供重要依据。

4. 释放度的评价　根据药物在纳米粒制剂中分布情况及其溶解度特征，可能出现完全不同的释放模式，并对靶向性和治疗效果产生影响。合理的载药纳米粒设计，应基于临床需要和试验研究的目的，并尽可能降低突释效应（$Q_{(0.5h,\%)}<40\%$）。纳米粒的释放度评价，通常采用透析袋法和离心分离法等。

5. 再分散性　纳米粒制备后通常以冻干品形式保存，其外观应为细腻疏松块状物，色泽均匀；加一定量液体介质振摇，应立即分散成几乎澄清的均匀胶体溶液，并可通过重新测定其粒径及分布观察变化。

6. 靶向性的评价　应提供靶向性的数据，如药物体内分布数据及体内分布动力学数据等，详见本章第 1 节。

第 3 节　主动靶向制剂

一、概述

1. 主动靶向制剂的概念　主动靶向制剂（active targeting preparations）是指药物载体表面经修饰后，药物微粒不被单核-吞噬细胞系统识别，或其连接有特殊的配体，使其能够与靶细胞受体结合的制剂。

2. 主动靶向制剂的种类　主动靶向制剂包括经过修饰的药物载体、前体药物与药物大分子复合物三大类制剂，修饰的药物载体有修饰脂质体、修饰微乳、修饰微球、修饰纳米球、免疫纳米球等；前体药物包括抗癌药前体药物、脑部位和结肠部位的前体药物等；药物大分子复合物包括药物与聚合物、抗体、配体化学合成的分子复合物。

二、修饰的药物载体

药物载体经修饰后可将疏水表面由亲水表面代替，就可以减少或避免单核-吞噬细胞系统的吞噬作用，有利于靶向肝脾以外的缺少单核-吞噬细胞系统的组织，又称为反向靶向（inverse targeting）。利用抗体修饰，可制成定向于细胞表面抗原的免疫靶向制剂。

1. 修饰的脂质体

（1）长循环脂质体：脂质体表面经适当修饰后，可避免单核-吞噬细胞系统吞噬，延长在体内循环系统的时间，称为长循环脂质体（long-circulating liposomes）。如脂质体用聚乙二醇（PEG）修饰，其表面被柔顺而亲水的 PEG 链部分覆盖，使脂质体的亲水性增强，被巨噬细胞系统识别和吞噬的可能性降低，从而延长其在循环系统的滞留时间，因而有利于肝、脾以外的组织或器官的靶向作用。

（2）免疫脂质体：在脂质体表面接上某种抗体，利用抗体与抗原的特异性结合将药物导向特

定的组织或器官，使微粒具有对靶细胞分子水平上的识别能力。免疫脂质体是通常将各种毒素、放射性同位素、化疗药物与识别靶细胞的特异抗原或靶细胞相关抗原的抗体偶联后，使药物集中作用于靶细胞，既增强疗效又减少对机体的毒副作用。如抗体 EGF mAbs、CD52 mAbs、anti-CD19 与化疗药物制成的脂质体可显著提高药物的靶向性，增强化疗效果，其主要原因是 mAbs 与肿瘤细胞结合后，触发补体和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用。这一研究结果显示，mAbs 脂质体可能具有靶向性和协同细胞杀伤作用的双重优势。

（3）糖基修饰的脂质体：不同的糖基结合在脂质体表面，到体内可产生不同的分布。带有半乳糖残基时可被肝实质细胞所摄取，带有甘露糖残基时可被 K 细胞摄取，氨基甘露糖的衍生物能集中分布于肺内。如利用甘露糖可与肝脏非实质细胞（NPC）上的受体结合，以胞壁酰二肽（MDP）为模型药物，将甘露糖（Man）-C4-胆甾烯与胆固醇和二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）制成小单室脂质体，考察其在试验性肝转移模型中的抑制效应。结果显示，MDP 脂质体能显著降低肝转移结节的数量，甘露糖化脂质体主动靶向于肝 NPC 的效率比未甘露糖化脂质体高，提高了荷瘤小鼠的存活率。

2. 修饰的纳米乳 如布洛芬锌酯微乳以磷脂和 poloxamer 388 分别作乳化剂，豆油为油相，甘油作助乳化剂制成粒径分别为 126.0nm 和 126.9nm 的纳米乳，即二者粒径几乎无差异，静脉注射相同剂量时，以磷脂作乳化剂者在循环系统中很快消失，并主要分布于肝、脾、肺。而后者由于 poloxamer 388 的亲水性使微乳表面性质改变，在循环系统中存在的时间延长，药物在炎症部位的浓度较前者高 7 倍。

3. 修饰的微球 用聚合物将抗原或抗体吸附或交连形成的微球，称为免疫微球，除可用于抗癌药的靶向治疗外，还可用于标记和分离细胞作诊断和治疗，亦可使免疫微球带上磁性提高靶向性和专一性，或用免疫球蛋白处理红细胞得免疫红细胞，它是在体内免疫反应很小的、靶向于肝、脾的免疫载体。

如 Pappo 等研究了抗体 M 细胞单抗 5B11 的聚苯乙烯微球对 M 细胞的靶向性，结果特异性 5B11 抗体免疫微球靶向 M 细胞是非特异抗体 TEPC183 微球的 3.0～3.5 倍。

4. 修饰的纳米粒 例如多柔比星聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒能显著提高多柔比星的抗脑肿瘤活性，同时发现纳米粒（NP）表面附有载脂蛋白，提示载脂蛋白对 NP 进入脑中具有促进作用。用多肽 Gly-L-Phe-D-Thr-Gly-L-Phe-L-Leu-L-Ser（O-β-Dglucose）-$CONH_2$ 修饰的乳酸羟基乙酸共聚物制备的纳米粒，能够作为药物的载体静脉给药后，模型药洛哌丁胺能到达中枢神经系统（CNS）。与以前报道的载药纳米粒相比，这种载药纳米粒的药效更强，且持续时间长。将洛哌丁胺纳米粒通过脑室内给药，证明其有很强的脑靶向，并且这种载药纳米粒在中枢内浓度比以前报道的载药纳米粒高出大约两个数量级。

三、前体药物

1. 概念 前体药物（prodrug）指将一种具有药理活性的母体药物经化学修饰而成的药理惰性物质，能在体内经化学反应或酶反应，使活性的母体药物再生而发挥其治疗作用。这些化合物大多以复盐（或络盐、酯类等）形式存在。

2. 基本条件 欲使前体药物在特定的靶部位再生为母体药物，必须满足如下条件：① 使前体药物转化的反应物或酶均应仅在靶部位存在或表现出活性；② 前体药物能同药物的受体充分接近；③ 须有足够量的酶以产生足够量的活性药物；④ 活性药物产生后应能在靶部位滞留，而不漏入循环系统产生毒副作用。

常用的前体药物的类型及其再生的方法见表 16-2。

表 16-2 药物修饰成前体药物的方法及再生方法

药 物	前体药物	再生方法
ROH（醇类和酚类）	烷酯和半酯	酶反应
	磷酸酯和硫酸酯	酶反应
	氨基甲酸酯	酶反应
	酰基氧烷基醚和硫醚	酶反应
RCOOH	烷酯和甘油酯	酶反应
RNH_2，R_2NH，R_3H	烯胺、Schiff 碱、Mannich 碱	化学反应
	酰胺和多肽	酶反应
	羟甲基衍生物	化学反应
	羟甲基酯	酶反应
	氨基甲酸酯	酶反应
RCHO，>C=O	烯醇酯	酶反应
	噻唑烷和噁唑烷类	化学反应
酰胺和酰亚胺	羟甲基衍生物	化学反应
	羟甲基酯（如乙酸酯、磷酸酯）	酶反应
	Mannich 碱	化学反应

（1）抗癌药前体药物：某些抗癌药制成磷酸酯或酰胺类前体药物可在癌细胞定位，因为癌细胞比正常细胞含较高浓度的磷酸酯酶和酰胺酶；若干肿瘤能产生大量的纤维蛋白溶酶原活化剂，可活化血清纤维蛋白溶酶原成为活性纤维蛋白溶酶，故将抗癌药与合成肽连接，成为纤维蛋白溶酶的底物，可在肿瘤部位使抗癌药再生。

（2）脑部靶向前体药物：脑部靶向释药对治疗脑部疾患有较大意义，只有强脂溶性药物才能跨过血脑屏障，而强脂溶性前体药物对其他组织的分配系数也很高，从而引起明显的毒副作用，故必须采取一定措施，使药物仅在脑部发挥作用。如口服多巴胺的前体药物 *L*-多巴就是进入脑部纹状体经再生可起治疗作用，但进入外围组织的前体药物再生后却可引起许多不良反应，可应用抑制剂（芳香氨基脱羧酶，如卡比多巴），抑制剂使外围组织中的 *L*-多巴再生受到抑制，不良反应降低，而卡比多巴不能进入脑部，故不会妨碍 *L*-多巴胺在脑部的再生。

（3）结肠靶向前体药物：主要是利用结肠特殊菌落产生的酶作用，在结肠释放出活性药物从而达到结肠靶向作用。如将地塞米松（DX）与聚 *L*-门冬氨酸（$M_{av}=30000$）酯化制成前体药物，与地塞米松溶液以同样剂量经大鼠灌胃，前体药物的血中浓度明显较低，而在盲肠、结肠的浓度则增大 30%～100%。

四、药物大分子复合物

1. 概念 药物大分子复合物（drug macromolecular complex）指药物与聚合物、抗体、配体以共价键形成的分子复合物，主要用于肿瘤靶向的研究。

2. 作用机制 小分子药物很容易通过扩散进入细胞，大分子药物只能通过内吞进入细胞。大多数大分子药物不能从胃肠道和其他正常途径吸收。药物在体内的传递，首先的屏障是血管系统的内皮和基底膜。由于肿瘤中的血管不同于正常组织，表现为血管生长迅速、外膜细胞缺乏、基底膜变形、淋巴管道回流系统缺损及大量血管渗透性调节剂生成，导致肿瘤血管对大分子物质的渗透性增加以及大分子物质滞留蓄积于肿瘤的量增加，即 EPR 效应。研究表明，肿瘤选择性摄取

聚合物的分子量可达778KDa。因此，药物的大分子复合物有可能借助EPR效应将药物聚集到肿瘤细胞中，一旦药物大分子复合物内吞进入细胞，有可能在核内低pH值的环境或蛋白酶的作用下，聚合物降解，药物释放，发挥作用。

3. 举例 研究此类大分子复合物所采用的聚合物有右旋糖苷、PEG、*N*-（2-羟丙基）甲基丙烯酰胺（HPMA）等，如多柔比星与PEG结合后，在生理条件下稳定而在溶酶体环境中分解，活性最高。人重组肿瘤坏死因子与PEG（20kDa）结合后，其体内半衰期延长了50倍以上，肿瘤内分布量显著大于原药，对荷S-180瘤大鼠的抑瘤效果明显大于原药。

第4节 物理化学靶向制剂

物理化学靶向制剂（physical and chemical targeting preparations）是应用某些物理化学方法将药物输送到特定部位而发挥药效的制剂，主要有磁性靶向制剂、栓塞靶向制剂、热敏感靶向制剂、pH敏感靶向制剂等。

一、磁性靶向制剂

1. 概念 磁性靶向制剂系采用体外磁响应将其导向到靶部位的制剂。由于磁性靶向制剂制备工艺简单，目前国内研究此类制剂颇多，常用的有磁性微球、磁性纳米粒等。磁性微球的形态、粒径分布、溶胀能力、吸附性能、体外磁响应、载药稳定性等均需符合一定的要求。

2. 磁性物质 通常是超细磁流体如$FeO\cdot Fe_2O_3$或Fe_2O_3。应用磁性靶向制剂时需要有外加磁场，它通常由两个可调节距离的极板组成，每个极板含多个小磁铁。

3. 举例 如采用乳化—超声—固定化法制备了氟尿嘧啶血清蛋白磁亚微球（FU-AMOM），其平均载药量为9.69%±0.19%，平均包封率为70.36%±0.53%。在荷瘤小鼠体内靶向性研究结果表明，FU-AMOM在磁场作用下于肿瘤组织聚集，具有良好的磁靶向性。

二、栓塞靶向制剂

1. 概念 动脉栓塞是通过插入动脉的导管将栓塞物输送到靶组织或靶器官的医疗技术，采用动脉栓塞技术制成的制剂被称为栓塞靶向制剂。

2. 作用 栓塞的目的是阻断对靶区的供血和营养，使靶区的肿瘤细胞缺血坏死；如栓塞制剂含有抗肿瘤药物，则具有栓塞和靶向性化疗双重作用。

3. 举例 如为了提高抗肝癌药米托蒽醌（DHAQ）的药效并降低其毒副作用，制备了动脉栓塞米托蒽醌乙基纤维素微球，体内动物试验表明肝中药物浓度高，平均滞留时间为注射剂的2.45倍。

三、热敏靶向制剂

1. 作用特点 有研究证实某些肿瘤组织的温度可以高于正常组织5～10℃；又因为正常组织的血管内皮完整，其间隙通常小于6nm，而载体大小通常在几十到几百纳米以上，无法溢出；肿瘤血管发育不全，渗漏性高，间隙可达100～780nm，且加热可进一步增加肿瘤血管的渗漏；另外肿瘤组织无完整的淋巴系统，导致了肿瘤组织中药物载体大量截留。利用肿瘤的这一特点，也可以设计具有一定热敏靶向的载体药物。

2. 举例 以二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）-胆固醇为材料，采用逆向蒸发法制备的甲氨蝶呤

(MTX)热敏磁靶向脂质体(TMs),将其作用于骨骼肌组织,结果表明,在外加磁场及加热升温的条件下,骨骼肌中 MTX-TMs 的浓度比没有施加磁场的对照组的浓度显著增加,且当温度从37℃升高到41℃时,有超过80%的 MTX 从 MTX-TMs 中释放,而当温度维持在37℃时,60%的药物可以保留在 TMs 中达24h。表明这种逆向蒸发法制备的热敏磁靶向脂质体具有很好的磁靶向作用和温度敏感的快速释药机制,可以作为肿瘤靶向给药的载体。

3. 种类

(1)热敏脂质体

1)概念:热敏脂质体(thermosensitive liposomes)指能携带药物并在特定温度条件下释药的脂质体。热敏脂质体的膜中有对温度敏感的磷脂,当温度达到磷脂的相变温度时,组成脂质体的磷脂膜由“凝胶”态转到“液晶”态,其磷脂的脂酰链紊乱度及活动度增加,膜流动性增大,所包封药物的释放速率增大,而偏离相变温度时则释放减慢。

2)举例:如将^{3}H 甲氨蝶呤热敏脂质体注入荷 Lewis 肺癌小鼠的尾静脉,然后用微波加热肿瘤部位至42℃,4h 后,在循环系统中的放射活性为对照组的4倍。又如用抗肿瘤药顺铂的热敏脂质体静脉注射荷瘤小鼠,发现升温时脂质体选择性集中于荷瘤小鼠的肿瘤细胞,使肿瘤细胞中具有更多的顺铂,加强抗肿瘤作用。但对于热敏脂质体若加热时间过长,可造成正常结缔组织损伤。

(2)热敏免疫脂质体:在热敏脂质体膜上将抗体交联,可得热敏免疫脂质体,在交联抗体的同时,可完成对水溶性药物的包封。这种脂质体同时具有物理化学靶向与主动靶向的双重作用,如阿糖胞苷热敏免疫脂质体等。

四、pH 敏感靶向制剂

1. pH 敏感脂质体 利用肿瘤间质液的 pH 比周围正常组织显著低的特点,设计了 pH 敏感脂质体。这种脂质体在低 pH 范围内可释放药物,通常采用对 pH 敏感的磷脂(如 DPPC、十七烷酸磷脂)为类脂质膜,其原理是 pH 降低时,可导致脂肪酸羧基的质子化形成六方晶相的非相层结构而使膜融合加速释药。例如采用二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)、胆固醇与油酸以比例4∶4∶3组成的 pH 敏感脂质体,可将荧光染料导入 NIH_3T_3 细胞及人肺中成纤维细胞,发现脂质体进入 NIH_3T_3 细胞后,在微酸性环境中破裂,使荧光物质浓集到细胞内。

2. pH 敏感的口服结肠定位给药系统 这种结肠溶解的释药系统,也可看作是一种物理化学靶向。如一种治疗便秘的口服结肠胶囊,胶囊的包衣材料组成为1%Eudragit RS、2%Eudragit L、7%Eudragit S,70%乙醇及20%丙酮,口服后到大肠,该包衣材料溶解释药而发挥疗效。

五、光敏靶向制剂

1. 概念 目前,光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)已成为第四种较成熟的肿瘤治疗方法。PDT 药物又称光敏剂,是一种本身(或其代谢产物)能选择性浓集于作用部位的化学物质,该物质(或其代谢产物)在适当波长的光激发下能发生光动力反应而破坏靶细胞。

2. 举例 以壳聚糖为材料,在水相中采用自装配的方式制备出壳聚糖纳米粒(CNPs),用这种纳米粒为载体搭载光敏剂原卟啉 IX(PpIX),采用透析的方法得到了平均粒径为290nm、包封率大于90%的原卟啉 IX 壳聚糖纳米粒(PpIX-CNPs),在没有光照的条件下,其对肿瘤细胞没有杀伤作用。将这种纳米粒与肿瘤细胞共同培养,结果发现 PpIX-CNPs 能被细胞快速摄取,且 PpIX 很快从 PpIX-CNPs 中释放,在可见光的作用下对肿瘤细胞具有很强的杀伤作用。另外 PpIX-CNPs 对 SCC7 荷瘤小鼠具有很强的肿瘤靶向性,且疗效明显高于普通 PpIX,暗示这种 CNPs 可以

作为光敏剂的载体用于肿瘤的靶向治疗

学习重点

靶向制剂又称靶向给药系统，指载体将药物通过局部给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内特定结构的给药系统。成功的靶向制剂应具备定位浓集、控制释药以及无毒可生物降解 3 个要素。分为被动靶向给药制剂（包括脂质体、微乳、纳米粒等）、主动靶向给药制剂（包括修饰的药物载体、前体药物和药物大分子复合物等）、物理化学靶向制剂（包括磁性靶向、栓塞靶向、热敏靶向、pH 敏感的靶向和光敏靶向制剂等）。靶向制剂的靶向性评价指标主要有相对摄取率 r_e、靶向效率 t_e 和峰浓度比 C_e 3 个参数。脂质体系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊，又分为小单室脂质体、大单室脂质体和多室脂质体，具有靶向性、缓释性、降低药物毒性、提高药物稳定性和细胞亲和性与组织相容性的特点。微乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂组成的光学上均一、热力学及动力学稳定的体系，其粒径多在 10～1000nm 之间。纳米粒（nanoparticles）是由高分子物质组成的骨架实体，药物可以溶解、包裹于其中或吸附在实体上。

思考题

1. 什么是靶向制剂？如何分类？靶向制剂具有哪些特点？如何评价靶向性？
2. 脂质体的概念是什么？具有哪些特点和性质？可用哪些方法制备？
3. 微乳、自乳化系统和纳米粒的概念是什么？微乳的体系是如何组成的？
4. 主动靶向制剂和物理化学靶向制剂是如何分类的？

（李　岩、田　燕）

第17章 生物技术药物制剂

学习要求

1. 掌握生物技术药物制剂的定义。

2. 熟悉蛋白质的结构特点；蛋白质的不稳定性；多肽蛋白类药物注射剂的处方工艺；多肽蛋白质类药物的新剂型。

3. 了解基因治疗的概念；基因传递系统分类。

一、概述

1. 生物技术的概念 生物技术（biotechnology）是以生命科学为基础，应用自然科学方法及工程学原理，通过生物作用对生物原料进行加工，从而提供产品或为社会服务的技术。

2. 生物技术的种类 现代生物技术包括基因工程、蛋白质工程、细胞工程、酶工程、发酵工程、生化工程、组织工程、抗体工程等。生物技术的核心技术是基因工程技术。基因工程技术是将重组对象的目的基因插入载体，拼接后转入新的宿主细胞，构建成工程菌（或细胞），实现遗传物质的重新组合，并使目的基因在工程菌内进行复制和表达的技术。许多难以从自然界或不可能获得的生物活性蛋白和多肽均可利用基因工程技术大量地生产，如免疫性蛋白（各种单克隆抗体和抗原）、激素（如生长激素和胰岛素等）、细胞因子（如白介素和干扰素等）和酶类（如链激酶、尿激酶等）等。

3. 生物技术药物制剂的概念 生物技术药物制剂（biotechnology pharmaceutical preparations）是指采用现代生物技术方法，借助某些微生物、植物或动物来生产的药品。如阿昔单抗注射液、重组人α2b干扰素粉针剂、促红细胞生成素注射液、人胰岛素混悬型注射液、醋酸亮丙瑞林粉针剂等。

4. 生物技术药物研究的概况 20世纪末出现了重组DNA技术，应用于医药领域解决了因缺乏内源性蛋白所引发疾病的治疗问题（如胰岛素、生长素等第一代基因工程药物），而且可以获得自然界不存在的新型基因工程药物（第二代基因工程药物），重组DNA技术带来了生物技术药物发展的又一次飞跃。21世纪，科学技术的飞速发展把人类推向生物科学的新世纪，世界各国都把生物技术确定为科技发展的关键技术和新兴产业。其中美国是现代生物技术的发源地，在生物技术药物开发中一直处于领先地位，目前主要的生物技术公司大部分在美国，如Amgen、Genetics institute、Genzyme、Chiron和Biogen等。1982年，自第一个基因工程产品——重组人胰岛素在美国上市以来，全球已经对数千种生物技术药物进行了临床试验，目前国内外有200多种生物技术药物批准上市，其中促红细胞生成素、干扰素、集落刺激因子、人胰岛素及重组人生长激素等5类产品占领市场的主要份额，主要剂型为注射剂。

经过二十多年的发展，我国生物技术药物的发展也取得了长足的进步。1989 年我们自主研制成功了我国第一个基因工程药物——干扰素 α1b，这标志着我国自主研发新型的基因工程药物能力明显增强，目前已有 10 多个国家Ⅰ类基因工程新药上市销售。2003 年批准的抗癌新药——"重组人 p53 腺病毒注射液"是世界上第一个获得国家批准的基因治疗药物。目前，我国已加大了生物技术药物研发的资金投入，逐步缩短与发达国家的差距。

新型生物技术药物的发展日新月异，近期发展重点有 5 个类型：单克隆抗体、反义药物、基因治疗剂、可溶性蛋白治疗药物和疫苗。正在研发的品种中以疫苗为最多，其次是单克隆抗体。治疗性抗体发展迅速，该类药物销售额已占生物技术药物市场的 1/5。生物技术药物新剂型的研究也获得了迅速的发展，研究的主攻方向是改变传统的注射剂，开发方便、安全、合理的给药途径和新剂型，如缓释注射剂、植入剂、非注射剂型等。

二、生物技术药物的特点

随着生物技术的发展，多肽、蛋白质和核酸类具有生物活性的大分子物质成为生物技术药物中的主要品种，与传统的化学合成药物相比有其特殊性：① 分子量大、稳定性差，易被胃肠道中的蛋白水解酶降解；② 与体内正常生理物质接近，易为机体吸收，药理活性强、毒性低，并有较强的针对性。生物技术药物的这些特点与其化学结构及理化性质的特殊性相关，因此设计与评价生物技术药物制剂应首先了解其结构与理化性质。

（一）蛋白质的结构特点

1. 蛋白质的基本组成 蛋白质主要由碳、氢、氧、氮、硫等化学元素组成。所有蛋白质都是由 20 种不同的氨基酸连接形成的多聚体。在形成大分子蛋白质严密的空间结构中，其组成氨基酸侧链的大小、形状、带电性与极性大小，对蛋白质分子空间结构的形成和生理功能都有一定的影响。

连接氨基酸之间的键称为酰胺键，又称肽键（peptide bond），是蛋白质中的氨基酸之间连接最主要的共价键。肽（peptide）是氨基酸通过肽键相连的化合物，蛋白质不完全水解的产物也是肽。肽按其组成的氨基酸数目为 2 个、3 个和 4 个等不同而分别称为二肽、三肽和四肽等，一般由 10 个以下氨基酸组成的称寡肽（oligopeptide），由 10 个以上氨基酸组成的称多肽（polypeptide），它们都简称为肽。肽链中的氨基酸已不是游离的氨基酸分子，因为其氨基和羧基在生成肽键中都被结合掉了，因此多肽和蛋白质分子中的氨基酸均称为氨基酸残基（amino acid residue）。

2. 蛋白质的分子结构 蛋白质的结构分为一、二、三、四级结构（图 17-1）。一级结构为初级结构，二、三、四级结构为高级结构或空间结构。一级结构（primary structure）专指多肽链中氨基酸（残基）排列的序列，是蛋白质分子中由共价肽键相连的基本分子结构；二级结构（secondary structure）指多肽链中相邻氨基酸残基形成的局部肽链空间结构，是其主链原子的局部空间排布，主要包括 α 螺旋和 β 折叠的结构；三级结构（tertiary structure）是指整条多肽链中所有氨基酸残基，包括相距甚远的氨基酸残基主链和侧链所形成的全部分子结构；四级结构（quaternary structure）指各具独立三级多肽链（称为亚基）再以各自特定形式接触排布后，结集所形成的蛋白质最高层次空间结构。

蛋白质只有在立体结构呈特定构象（conformation）时才有生物活性。蛋白质分子的构象又叫空间结构、高级结构、立体结构、三维构象等，它是指蛋白质分子中所有原子在三维空间中的排布。维持蛋白质结构稳定的作用力主要有氢键、范德华力、疏水基相互作用、静电相互作用、配位键、二硫键等，除二硫键其余均为非共价键，由此可见维持蛋白质构象的作用力较弱，这些弱的作用力一旦被破坏，就会引起蛋白质构象的变化，伴随蛋白质生理活性的破坏。

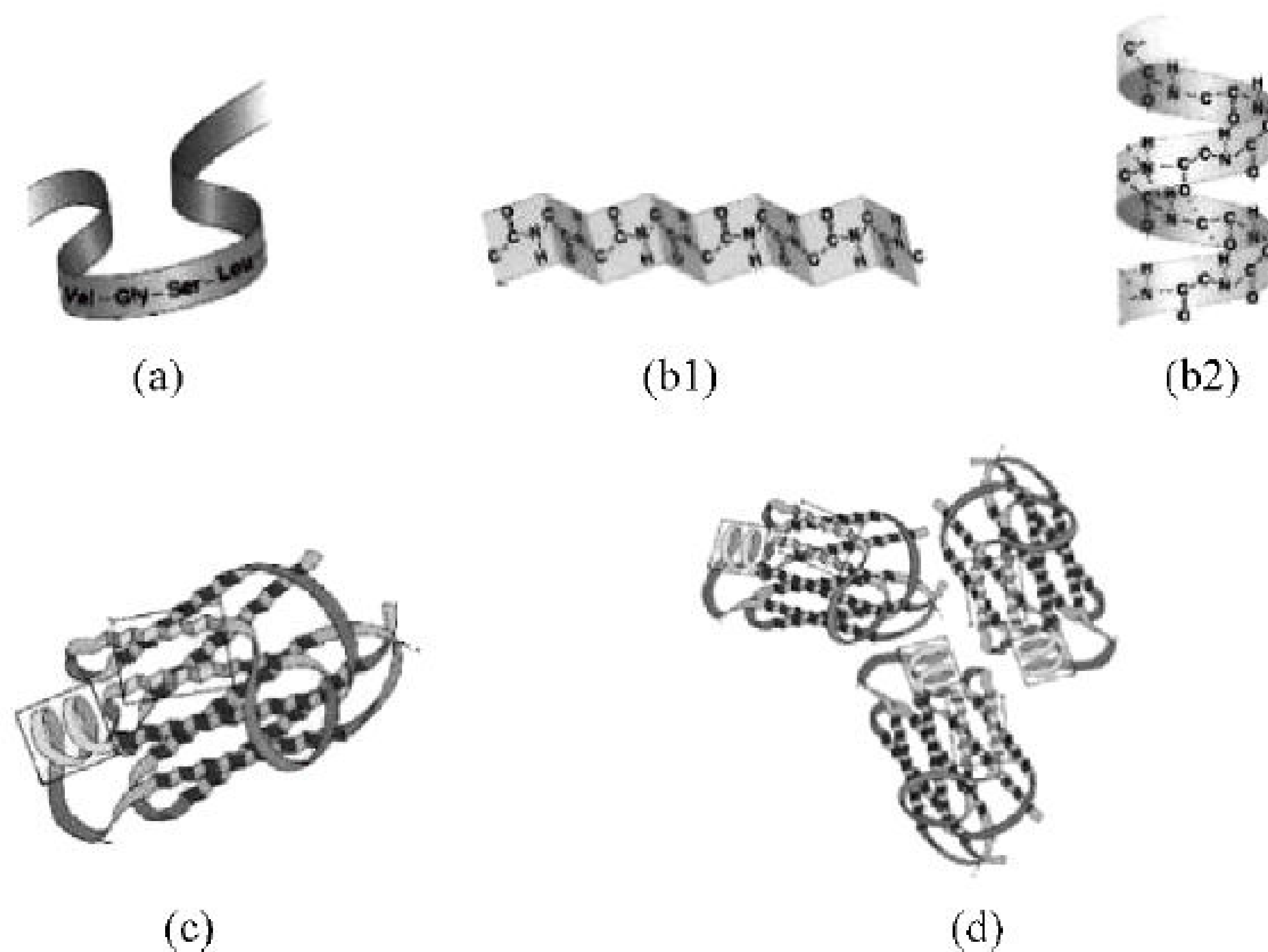


图 17-1 蛋白质结构示意图

(a) 一级结构；(b1) 二级结构-β 折叠；(b2) 二级结构-α 螺旋；

(c) 三级结构；(d) 四级结构

(二) 蛋白质的理化特点

1. 蛋白质的一般理化性质 蛋白质是高分子化合物，分子量一般在 10kD～1000kD，在水溶液中形成亲水胶体，颗粒直径约为 1～100nm。胶体溶液具有布朗运动、丁铎尔现象、电泳现象、不能透过半透膜以及具有吸附能力等特性。

蛋白质是两性电解质，在不同 pH 条件下，肽链 N 末端自由的氨基和 C 末端自由的羧基以及氨基酸侧链上的一些解离基团，会使蛋白质成为阳离子、阴离子或两性离子。

大部分蛋白质均含有带芳香环的苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸，这 3 种氨基酸都在 280nm 附近有最大吸收。因此，大多数蛋白质在 280nm 附近显示强的吸收。

蛋白质分子的总体旋光性通常是右旋，是由螺旋结构引起的，蛋白质变性，螺旋结构松开，其左旋性增大。

2. 蛋白质的不稳定性 在蛋白质药物的特殊性中，蛋白质的稳定性对于蛋白质类药物的制剂研究、生产、储存等极为重要。蛋白质的不稳定性的表现可分为物理不稳定性和化学不稳定性。

(1) 物理不稳定性：由于蛋白质具有集成高度有序结构的能力，化学修饰外的大量的结构变化很容易发生，使得蛋白质的物理不稳定性比化学不稳定性更难控制。物理不稳定性包括变性、表面吸附、聚集和沉淀。

1) 变性：天然蛋白质的严密结构在某些物理或化学因素作用下，其特定的空间结构被破坏，从而导致理化性质改变和生物学活性的丧失，如酶失去催化活力，激素丧失活性等，称此现象为蛋白质的变性作用。变性蛋白质只有空间构象的破坏，一般认为蛋白质变性本质是次级键、二硫键的破坏，并不涉及一级结构的变化。变性包括可逆变性和不可逆变性。

2) 聚集：当一部分或完全折叠的蛋白质的疏水区暴露于水中时，会因疏水内核暴露于亲水环境而产生热力学不稳定的情况，即蛋白质主要通过暴露的疏水区域而聚集。这种聚集作用与 pH 值、溶剂组成、离子强度和溶剂的介电性有关。

3) 吸附：由于蛋白质是天然的两性多聚电解质而具有一定程度的表面活性，即它们能吸附于表面。如果这样的吸附发生在生产、贮藏和成品的应用中，可能导致生物活性的减少或完全丧失，此外蛋白质的吸附也可能是聚集变性和沉淀的前兆。吸附过程和蛋白质的相互作用、时间、温度、环境的离子强度及表面性质有关，比较容易发生吸附的材质有塑料、玻璃、聚乙烯等。

4）沉淀：蛋白质沉淀并导致变性是聚集结合形成大颗粒的结果。

（2）化学不稳定性：主要指蛋白质分子通过共价键的形成和断裂产生的化学反应，包括水解、氧化和外消旋作用，还有蛋白质的特有反应，即二硫键的断裂与交换，有时几种反应同时进行。

1）水解：蛋白质在酸、碱、酶的催化下水解，其中谷氨酰胺和天冬酰胺的水解作用也叫做脱酰胺作用，水解可使蛋白质产生多肽片段、氨基酸或氨基酸残基，使其活性降低或丧失。水解分完全水解与不完全水解。

2）氧化：含甲硫氨酸、组氨酸、蛋氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、色氨酸和酪氨酸的蛋白质对一些氧化剂敏感，如巯基氨基酸（蛋氨酸、半胱氨酸等）可能导致二硫键的形成和生物活性的丧失。影响氧化反应速率的因素有氧、光、热、pH、金属离子、缓冲液等。

3）外消旋作用：外消旋作用即是 *D*-型或 *L*-型旋光性物质转变为 *D*-型和 *L*-型各 50%的混合物，彼此旋光值取消，失去旋光性。蛋白质在碱性条件下水解时往往会使某些氨基酸产生消旋作用，通常外消旋作用可改变蛋白质的生物活性。影响氨基酸消旋作用的因素有温度、pH、离子强度和金属离子螯合作用。

4）二硫键断裂及其交换：两个半胱氨酸侧链上的巯基（—SH）脱氢相连形成二硫键（—S—S—），又叫二硫桥或硫硫桥。二硫键对稳定蛋白质的构象起重要作用，蛋白质分子中二硫键数目愈多，则结构稳定性和抗拒外界因素的能力也愈强。蛋白质分子中二硫键断裂接着重排能够改变蛋白质的三级结构而影响其生物活性。

5）β 消除：氨基酸残基中 β 碳原子上基团的消除称为 β 消除。影响 β 消除的因素主要有温度、溶液 pH 等。

（三）多肽与蛋白质类药物的药物动力学特点

1. 药物动力学特点　多肽、蛋白质类药物在生物技术药物中占主导地位，分子量较大，因此其吸收、分布、代谢、排泄的动力学特点不同于传统的小分子药物。其药物动力学的主要特点是：① 不易穿透生物膜，吸收明显依赖于给药途径；② 表观分布容积比较小、在体内降解迅速，体内分布有组织特异性；③ 某些药物有非线性消除动力学；④ 降解途径广泛，大多数组织均有降解发生。

2. 研究方向　目前注射途径给药仍然是生物技术药物临床应用的主要途径，缺点是使用不便，在体内的作用时间较短，往往不能充分发挥其作用。因此研究生物技术药物新型给药系统，提高其稳定性和患者使用的顺应性，是制剂研究人员面临的迫切而十分艰巨的任务。多肽及蛋白质类药物制剂研发方向包括：① 普通注射剂，研究的关键是如何提高其稳定性；② 体内生物半衰期较短的多肽或蛋白质类药物，需要研究其长效制剂，以延长作用时间；③ 研究开发生物技术药物的非注射给药新剂型，如鼻腔给药系统、肺部给药系统及口服给药系统等；④ 研究基因传递系统，需要解决安全性、靶向性等问题。

三、多肽蛋白质类药物注射剂的处方和工艺

目前临床应用开发的多肽蛋白质类药物的剂型主要是以注射剂为主，其中的多肽蛋白质类药物无论是干粉状态还是溶液状态，多肽蛋白质稳定性的问题使得制剂科学显得尤为重要。对于制剂研发人员的挑战是开发一种稳定的制剂，使之能够稳定的生产并能在特定的包装系统中保持有效期内稳定。多数蛋白质在水溶液中稳定性不够且需低温保存，难以达到实用的有效期（18～24个月），因此多数以冷冻干燥的形式包装。蛋白质类药物的注射剂的要求与一般药物注射剂基本相同，在设计处方时，重点研究的是稳定化的方法。在液体剂型中蛋白质类药物的稳定化方法分为两类：① 结构改造；② 通过加入各类稳定剂，改变蛋白类药物溶剂的性质。干粉状态的蛋白质还

应加入冻干保护剂以稳定蛋白质。

(一) 处方设计

处方设计时除满足注射剂处方的一般要求之外，要考虑加入缓冲剂和各类稳定剂，有时还可加入防腐剂、抗氧剂等。部分产业化多肽蛋白类药物的处方组成见表 17-1。

表 17-1　产业化多肽蛋白类药物的处方组成

药　物	剂　型	给药方式	处方组成（除主药外）
阿昔单抗（Abciximab）ReoPro®	注射液	IV	磷酸钠、氯化钠、聚山梨酯 80（0.001%）
α2b 干扰素（Interferonα2b）Intron A®	冻干粉针	IM 或 SC 病灶内	甘氨酸、磷酸钠、人血清白蛋白、苯甲醇（0.9%，注射用水复溶）
红细胞生成素（Erythropoietin）Epogen Procrit®	注射液	IV 或 SC	氯化钠、枸橼酸钠、人血清白蛋白
人胰岛素（Human insulin）Humulin L®	混悬型注射液	SC	羟苯乙酯（0.1%）、氯化钠、醋酸钠、氧化锌
醋酸亮丙瑞林（Leuprolide Acetate）Lupron Depot®	冻干粉针	IM	DL-乳酸/羟基乙酸，D-甘露醇（用含羧甲基纤维素钠与 D-甘露醇及聚山梨酯 80 的注射用水复溶）
醋酸舍莫瑞林（Sermorelin acetate）Geref Ampuls®	冻干粉针	SC	甘露醇，磷酸钠缓冲液（用 0.9%氯化钠复溶）

1. 缓冲液　溶液的 pH 是影响蛋白质溶液稳定性和可溶性的一个最重要的因素，因此缓冲液系统的选择成为处方设计过程中的一个重要部分。最常见的缓冲液系统有醋酸盐、磷酸盐和枸橼酸盐等。适用于多肽蛋白质类药物制剂中的缓冲系统见表 17-2。

表 17-2　多肽蛋白类药物制剂中常用缓冲液

缓冲液	pK_a	缓冲能力	缓冲液	pK_a	缓冲能力
醋酸盐	4.76	2.5～6.5	枸橼酸盐	3.14、4.8、5.2	2.5～6.0
磷酸盐	7.2（pK_{a2}）	6.0～8.2	谷氨酸盐	9.67（pK_{a3}）	8.2～10.2
甘氨酸盐	2.4、9.8	6.5～7.5	组氨酸	1.8、6.0、9.2	6.2～7.8
乳酸盐	3.8	3.0～6.0	马来酸盐	1.92、6.23	2.5～5.0
琥珀酸盐	4.2、5.64	4.8～6.3	酒石酸盐	2.93、4.23	3.0～5.0

2. 抗吸附剂和抗凝聚剂　非离子型表面活性剂能吸附到疏水界面上，从而使蛋白质离开界面来增加其稳定性，如 α2b 干扰素制剂中加入聚山梨酯 80 抑制蛋白质的聚集。高浓度的聚乙二醇类常作为多肽蛋白质的低温保护剂和沉淀结晶剂。研究表明不同相对分子质量的 PEG 作用不同，如浓度 0.5%或 2%的 PEG300 可抑制重组人角化细胞生长因子（rhKGF）的聚集；PEG200、400、600 和 1000 可稳定溶菌酶。此外，很多大分子化合物具有稳定蛋白质的作用，其机制可能是通过大分子的表面活性、蛋白质-蛋白质相互作用的空间隐蔽以及提高黏度来限制蛋白质运动或通过优先吸附于大分子以起到稳定作用。白蛋白有强烈吸附于表面的倾向，可能通过竞争结合位点，来阻止治疗蛋白的黏附。

3. 增溶剂　选择合适的 pH 以及离子强度可以增加溶解度。此外，蔗糖、葡萄糖、海藻糖和麦芽糖等糖类或甘氨酸、精氨酸、天冬氨酸和谷氨酰胺等氨基酸，在适当的浓度下，因增加水的表面张力而导致蛋白质-溶剂界面优先水化。甘油、甘露醇、山梨醇等多元醇也可促进蛋白质的优先水化，增加溶解度。无机盐可增加蛋白质的表面电荷，促进了蛋白质的水化作用，从而增加其溶解度，而高

浓度下则可能发生盐析作用。在多肽蛋白类药物的溶液型注射剂中常用的盐类有 NaCl 和 KCl 等。

4. 赋形剂与冻干保护剂　多肽蛋白类药物的冷冻干燥制品，一般应加入填充剂、缓冲剂和稳定剂等。常用的填充剂包括糖类与多元醇，如甘露醇、山梨醇、蔗糖、葡萄糖、乳糖、海藻糖和右旋糖酐等，其中最常用的是甘露醇。冷冻干燥过程中为改善产品的外观，减少冷冻干燥过程中的失活作用，常需加入冻干保护剂，常用的冻干保护剂有糖类和多元醇、血清白蛋白（HAS）、各种氨基酸（赖氨酸、精氨酸、谷氨酸等）。

（二）制备工艺对多肽蛋白质的影响

多肽蛋白质类药物注射剂的制备工艺与一般注射剂基本相同，这里主要讨论制备过程的关键工艺对多肽蛋白质稳定性的影响。

1. 配制、过滤工艺的影响　在制剂生产过程中，温度、pH、盐类、振动或机械搅拌、超声波分散和表面吸附等都会影响到多肽蛋白质的活性。在配制或过滤工艺环节要特别注意多肽蛋白质类药物的吸附问题，如滤膜过滤时多肽蛋白质类药物产生吸附或失活现象比较常见；多肽蛋白质类药物还可以吸附在容器或输液装置等的表面，在多肽蛋白质类药物浓度较低时损失非常明显。

2. 冷冻干燥工艺的影响　目前生物技术药物临床应用较为广泛的注射剂型是利用冷冻干燥技术制得的注射用无菌粉末。冷冻干燥是将水分从多肽蛋白质溶液中去除的相对比较温和的方法，但这一过程有时会加速某些药物的失活。其中影响最大的是预冻过程，主要表现在：① 预冻过程中水结冰时体积增大，致使多肽蛋白的活性部位中一些由弱分子力连接的键遭到破坏而使活性损失；② 随着温度的下降，水开始形成结晶，溶质不断浓缩（如盐浓度可高达 $3mol \cdot L^{-1}$），使多肽蛋白分子相互靠近，容易产生聚集，等温度继续下降时，溶质也可析出结晶，对蛋白质结构可能产生影响；③ 缓冲剂形成结晶后残余溶液的 pH 会发生变化，对蛋白质稳定剂也可带来影响。因此在冷冻干燥过程中应加入冻干保护剂。含水量也是冻干制剂的一个重要参数，一方面水分过多会影响药物的稳定性或引起制剂的塌陷；另一方面干燥过度可能使多肽蛋白质类药物的极性基团暴露（一般认为蛋白质分子被单层水分子包围时最稳定），冻干制剂在加水溶解时出现混浊，因此含水量一般控制在 1%～3%。

用冷冻干燥工艺制备多肽蛋白质类药物注射剂时，应通过控制工艺参数，如预冻温度和时间、最低与最高干燥温度、干燥时间和真空度等，优化干燥工艺，提高产品的质量。

3. 喷雾干燥工艺的影响　喷雾干燥工艺适用于水中不稳定的多肽、蛋白类药物。喷雾干燥工艺的优点是制备过程耗时少、颗粒圆整、大小均匀，产品质量稳定又有活性。不足之处是操作过程中特别是小规模生产中损失大，水分含量高，但可以通过选择合适的稳定剂和精心控制工艺参数获得合格的产品。目前，喷雾干燥工艺广泛的应用于多肽蛋白类药物的控释制剂、吸入剂、微球制剂等新剂型给药系统的研究中，如用喷雾干燥可将牛生长素包于脂肪或蜡质材料中制成缓释微球。

四、多肽蛋白质类药物的新剂型

基于多肽蛋白质类药物的特点，目前临床的给药方式仍然是以注射剂为主，且以冻干剂为主要剂型。普通冻干型注射剂疗效确切，但由于多肽蛋白质类在血浆中半衰期短，清除率高，需长期频繁用药，造成临床用药不便以及给患者造成较大的心理负担和经济负担，因此研究缓释型注射剂和非注射途径给药是目前多肽蛋白质类药物给药方式研究的热点。非注射给药途径包括口服、口腔、鼻腔、肺部、直肠、眼部、经皮给药等。非注射给药途径可增加患者的顺应性，其中口服给药仍然是最受欢迎的给药途径，也最具有挑战性；鼻腔和肺部给药已展现出较好的应用前景。多肽蛋白质类药物非注射给药系统存在的主要问题是药物穿透黏膜能力差，易受酶的降解，以致生物利用度很低。

（一）注射给药途径

制备缓、控释多肽蛋白质类药物注射剂的主要手段：

1. 结构修饰手段　对蛋白类药物进行结构修饰，迄今为止提高蛋白质类药物体内稳定性和延长药物作用时间最为成功的修饰方法是用 PEG 修饰蛋白类药物，称为 PEG 化。PEG 化后的蛋白质体内性质会发生明显改变，表现为 PEG 亲水性长链的屏蔽作用，减少了蛋白酶的降解和肾脏清除，极大延长了药物半衰期；降低药物的免疫原性，减少了蛋白质通过免疫反应被清除；给药频率降低，血浆药物浓度波动小。已上市的产品有治疗丙肝的 PEG 化干扰素 α2α（PEGASYS®），治疗肢端肥大症的 PEG 生长素（Somavert®）等。

2. 制剂学手段　将药物包裹在固体微粒、骨架材料或脂质体中以控制药物释放。

（1）控释微球注射剂

1）适用性：适用于大多数需要缓释给药的药物，是近年来多肽蛋白类药物缓、控释制剂的研究热点。促黄体激素释放激素（LHRH）及其类似物的长效可降解微球是多肽激素中研究最早、最成功的品种，临床用于治疗卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌等（表 17-3）。世界上第一个多肽微球商品是 1986 年由法国 Ipsen of Biotech 公司生产的醋酸曲普瑞林-PLGA（丙交酯乙交酯共聚物）缓释微球。目前，聚酯类生物可降解材料在多肽蛋白类药物缓释微球中的应用最为广泛，主要包括聚乳酸（PLA）、PLGA 等。

表 17-3　国外开发的 LHRH 及其类似物缓释微球注射剂

药　　物	商　品　名	骨 架 材 料	缓释时间（月）
亮丙瑞林（leuprorelin）	Prostap SR，Enantone，Lucrin，	PLGA（75：25）	1
	Lupron，Trap-144 SR	PLA	3
曲普瑞林（triptorelin）	Decapeplyl	PLGA（50：50）	1
那法瑞林（nafarelin）	Ⅱ期临床	PLGA（50：50）	1

2）制备方法：制备多肽及蛋白类药物微球的常用方法包括复乳液中干燥法、喷雾冷冻干燥法、相分离法、喷雾干燥法等。如复乳液中干燥法制备微球的工艺过程为：将含药物、明胶的水溶液作为内相，乳化分散于含聚合物材料的有机相中，制成 W/O 型乳剂，此一级乳再分散于聚乙烯醇水溶液中，形成 W/O/W 型复乳。30℃下蒸发除去有机溶剂，即得微球，其中明胶为稳定剂，聚乙烯醇用于增加外水相的黏度，防止 W/O 乳滴聚集，以控制微球大小。亮丙瑞林微球即是采用此法制得，平均粒径 20μm，载药量 10%。

3）改善突释效应的方法：突释效应是多肽蛋白类微球制剂制备过程中应重点考察的项目。研究表明，多肽蛋白类药物的突释效应多在 20%～30%，有时可能更高。短时间内释放大量药物可能导致体内血药浓度接近或超过中毒水平，产生明显不良反应；还可能影响后期释药水平而降低治疗效果。改善突释效应的制剂学手段包括：选择合适的载体材料、加入添加剂、改进制备工艺或控制微球粒径及载药量，减少微球表面或内部孔道的形成，减缓药物向微球表面或近表面迁移。

（2）脉冲式控释型注射剂：在微球注射剂研制过程中应该控制它的突释效应，但将其用在脉冲式控释型注射剂中，如疫苗的接种，就可以实现一次接种，全程免疫的目标。传统的疫苗（如肝炎、破伤风、白喉等预防疫苗）全程免疫一般需要多次接种才能确保免疫效果，由于种种原因导致辍种率极高。采用脉冲式给药系统将多剂量疫苗发展为单剂量控释疫苗，一次接种后即可以自动产生多次接种的效果是较好的解决方案之一。疫苗的微球注射剂因其生物相容性好，释药速度便于调节等优点而逐渐受到重视。破伤风类毒素（tetanus toxoid，TT）微球注射剂是第一个被

WHO 批准的一次性注射疫苗剂。注射剂中含有两种微球，一类含 TT142ng·mg^{-1}，PLGA 为 50：50，直径 1～15μm，易为巨噬细胞吞噬；另一类含 TT3ng·mg^{-1}，PLGA 为 75：25，直径 10～60μm；前者在微球注射后产生突释效应，后者释放则发生在注射后 3～11 周。

（3）注射用植入剂

1）固体型植入剂：可降解型注射式植入剂，是将药物用可生物降解的材料或高分子聚合物制成一定的药物载体后注射人体内，无须手术植入和手术取出，使用方便，无不适感，基质在体内逐渐降解并释放药物。如由 Hoechst 和 ICI 公司开发的 LHRH 类似物高舍瑞林（goserelion）和布舍瑞林（buserelin）以 PLGA 为骨架材料，将药物与熔融的骨架材料混匀，经直径为 1mm 的多孔材料挤出，切割成适宜长度的条状物，单剂量 3.6mg，装在一个特殊的配有针头的一次性注射器中，灭菌后制得注射型植入剂。皮下或肌内一次注射可释药 1 个月。

2）凝胶型植入剂：除固体型植入给药系统外，将多肽和蛋白药物制成可注射植入的凝胶剂来达到延缓释放的目的，称为原位凝胶或在体凝胶（in situ gel）。原位凝胶以溶液状态给药后，利用高分子材料对外界刺激（如离子强度、温度或 pH 等）的响应，立即在用药部位发生相转变，由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的一类制剂。原位凝胶是一种新型缓控释给药载体，能以液体状态自由加载各种不同性质的药物，或作为微球、脂质体及纳米粒等药物传递系统的载体，有效延长药物在用药部位滞留时间，达到缓释长效目的。低温液态、高温半固体化的“反向温敏高分子”在原位凝胶的研究中受到了更广泛的关注。目前研究的反向温敏高分子材料有聚异丙基丙烯酰胺（PNIPAM）、泊洛沙姆（poloxamer）、聚氧乙烯-乳酸羟基乙酸共聚物、壳聚糖-PEG 复合物等。

（二）鼻腔给药

1. 吸收特点　鼻黏膜上有众多的微绒毛，吸收表面积大，且上皮细胞薄、细胞间隙大，对亲水、亲油性药物均可较好地吸收；上皮细胞下有许多大而多孔的毛细血管，血流丰富，直接参与血液循环，吸收快并可避免肝脏的首过效应；此外鼻腔还有丰富的淋巴管，相对较低的酶活性；鼻腔给药还可能是向脑输送药物的一种新途径，一些大分子药物经鼻腔给药后可经嗅神经通路和嗅黏膜上皮通路绕过血-脑屏障（BBB）直接进入脑内，因此，鼻黏膜是吸收药物的最好器官。

2. 适用性　多肽蛋白质类药物的鼻腔给药到目前为止是非注射给药系统中最成功的，已有相当数量的多肽蛋白质类药物的鼻腔给药系统上市，如降钙素、缩宫素、去氨加压素、胰岛素、布舍瑞林、那法瑞林等。鼻腔给药的剂型主要是滴鼻剂和鼻用喷雾剂，此外还有气雾剂、胶浆剂、凝胶剂等，如胰岛素鼻腔给药新剂型的研究（表 17-4）。

表 17-4　胰岛素鼻腔给药新剂型研究举例

剂　型	组方及制剂特点	作用特点
滴鼻剂	以STDHF（牛磺二氢褐霉酸钠）、胆酸盐、甘草次酸钠、甘草次酸二钾、琥珀酸甘草次酸二钠为促进剂	相对生物利用度可达 10%～30%
	制成淀粉微球	相对生物利用度可达 10.7%
	淀粉微球与胆碱溶血磷脂合用	相对生物利用度可达 31.5%
喷雾剂	溶液冷冻干燥后与卡波姆、羟丙基纤维素、微晶纤维素等生物黏附性粉末混合制成	降血糖作用可达等剂量胰岛素静脉给药的 1/3
气雾剂	Tween80、Span80 为基质，1%甘氨酸钠为促进剂	降糖效果明显
	1%聚氧乙烯十二烷基醚混合物为促进剂	替代注射给药治疗，效果满意
胶浆剂	1%羧甲基纤维素钠为胶浆基质，加入适宜的吸收促进剂	血糖可降低 40%，疗效可维持 0.5～1h
凝胶剂	0.1%～1%卡波普制成生物黏附水凝胶	与相同剂量的胰岛素混悬液比可产生明显的降血糖作用

3. 提高生物利用度的方法　多肽、蛋白质药物相对分子质量和脂溶性直接影响其鼻腔给药生物利用度，研究表明，超过27个氨基酸的多肽鼻腔给药的生物利用度＜1％。主要是由于高选择性的上皮排斥大分子；鼻黏膜表面的肽链端解酶和内切酶的破坏作用以及上皮清除外源性物质的机制。提高多肽与蛋白质类药物鼻腔给药的药物生物利用度主要方法：① 延长药物局部滞留时间以增加吸收，可制成微球、纳米粒、脂质体、凝胶剂等，同时还可避免药物受鼻黏膜中酶的降解，减少药物刺激性；② 应用吸收促进剂和酶抑制剂，常用的鼻腔黏膜促进剂有胆酸盐类表面活性剂，主要包括胆酸盐、去氧胆酸盐、牛磺胆酸盐、葡萄糖胆酸盐、鹅去氧胆酸盐，脂肪酸盐和非离子型表面活性剂，环糊精及其衍生物、溶血磷脂酰胆碱等等。对一些多肽与蛋白质类药物鼻腔给药进行研究，结果见表17-5。

表17-5　多肽蛋白类药物鼻腔给药举例

药　　物	达峰时间（min）	生物利用度（％）	加促进剂后生物利用度（％）	氨基酸个数
脑啡肽类似物	5～10	59	94（甘胆酸盐）	5
后叶加压素类似物	10～20	5～10	40～50（甘胆酸盐）	9
胰高血糖素	5～10	＜1	70～90（甘胆酸盐）	29
生长因素释放因子	20～40	＜1	2～20（特殊组成溶剂）	40～44
胰岛素	5～10	＜1	10～30（甘胆酸盐）	51

4. 多肽与蛋白质类药物鼻腔给药存在的问题　① 药物的吸收受黏液纤毛的清除作用影响较大；② 虽然鼻腔黏膜代谢酶种类少，但氨肽酶的活性仍然较高，对多肽蛋白质类药物有明显的降解作用，影响药物的吸收；③ 有些药物对纤毛有一定的毒性。这些制约因素导致多肽蛋白类药物长期鼻腔用药还有待评价。

（三）肺部给药

1. 给药特点　基于肺部的结构特点，肺部给药成为肽类和蛋白质药物的有效给药途径之一。肺部释药的关键是选择合适的给药装置将药物输送至肺泡细胞组织，一般认为粉雾剂是最佳肺部给药剂型，如胰岛素粉雾剂相对于皮下注射的生物利用度为22.8％，而溶液剂仅为6％。粉雾剂稳定性好、载药量高，每次喷出药量大，因此具有极好的应用前景。也有制成微球，纳米粒和脂质体等的报道，如将胰岛素包入脂质体，再制成气溶胶给药，胰岛素生物利用度达到了57.2％。目前已进行肺部给药研究的肽类和蛋白质药物有胰岛素、鲑降钙素、亮丙瑞林醋酸盐、重组人生长激素、促甲状腺素、组织纤维蛋白激酶原、脱氧核苷酸酶、环孢素A、免疫球蛋白、干扰素、重组人集落细胞刺激因子（rhG-CFs）等。

第一种吸入型胰岛素（exubera）于2006年在美国上市，用于成年Ⅰ型和Ⅱ型糖尿病患者，该制剂近期又在欧洲批准上市。这是自19世纪20年代发现胰岛素以来首次采用非注射给药方式的制剂。

2. 存在问题　肺部给药的多肽和蛋白质类药物多为内源性激素或其类似物、拮抗剂，治疗剂量小，效应大，评价时多采用药动学和药效学相结合的方法，同时应对药物在肺内的有效沉积进行评价。目前多肽和蛋白质类药物肺部给药系统存在的主要问题是长期给药安全性评估；促进吸收的措施；肺吸收分子大小的限制；稳定的蛋白质药物的处方设计方法等。

（四）口服给药

1. 吸收特点　口服途径是最受欢迎的给药方式，一般认为三肽以上的绝大多数肽类分子直接

被肠道吸收的可能性极小，主要原因是：① 胃酸和胃肠道酶的降解；② 多肽蛋白类药物分子量大、脂溶性低而导致在肠黏膜的透过性差；③ 肝脏的首过效应。因此，如何实现多肽蛋白类药物的口服递送成为近年来药剂学研究者持续关注的焦点。

2. 提高吸收的方法　研究多肽蛋白口服传递系统成功的先决条件是要最大限度地提高肠道细胞对药物的吸收，同时保证药物在达到靶部位前的各个转运阶段不被降解，目前的解决方案主要包括两方面：一是用制剂手段克服酶的降解作用，如采用肠壁黏附、肠溶包衣、结肠靶向等手段；二是提高多肽蛋白类药物对生物膜的透过性，包括：① 通过结构修饰增加多肽蛋白类药物的脂溶性；② 将多肽蛋白质类药物与消化道细胞内受体能特异性识别的配体相结合，实现跨膜转运，此类配体包括转铁蛋白、叶酸、透明质酸酶、凝集素等；③ 应用微乳、脂质体、固体脂质纳米粒、微球、纳米粒、水凝胶等包载多肽蛋白类药物，提高药物在黏膜上的透过效率，同时还可避免酶的降解。已经上市的口服微乳制剂——环孢素微乳化软胶囊是一个成功的例子。

胰岛素口服给药是人们关注的热点，因为目前胰岛素主要靠注射给药，且需频繁给药，给患者造成很大的负担。患者的迫切需要和胰岛素口服给药的难度使得广大药学工作者对胰岛素口服给药的可行性进行了深入的研究（表 17-6）。虽然胰岛素口服剂型研究很多，但离产品上市还有一段艰难的路要走。对于多肽蛋白类药物口服传递系统的完善和发展，还需要不断地进行体外、细胞学和体内之间的相关性研究。

表 17-6　胰岛素口服给药新剂型研究举例

载　体	作用特点
脂质体	以离子键作用结合在脂质体内，胰岛素被包封后对胃酶、胰蛋白酶和 α 糜蛋白酶有显著的抵抗作用，动物口服后有明显的降糖效应
微乳	通过脂质包裹，形成 W/O 型微乳，能显著改善口服吸收，吸收途径为淋巴吸收；自乳化胰岛素油溶液，药物分子以无水反胶束性质分散在油中，极大地提高了药物的稳定性
纳米囊	以聚氰基丙烯酸异丁酯为囊材，降糖效果持续 6～20d，可防止胃肠道消化酶的降解，可以透过肠上皮细胞，主要吸收部位在回肠
纳米粒	胰岛素-磷脂复合物 PLGA 纳米粒，包封率提高到 90%，相对生物利用度 7.7%；胰岛素-壳聚糖复合物纳米粒相对生物利用度 8.8%
肠溶胶囊	定位结肠释放，相对生物利用度 16.3%

（五）口腔给药

1. 给药特点　口腔黏膜是多层鳞状上皮，类似于皮肤，有利于药物附着。药物由口腔黏膜吸收后可经颈静脉、上腔静脉直接进入全身循环，从而避免药物的胃肠道破坏或肝脏的首过效应。用于口腔给药的剂型有舌下喷雾剂、气雾剂、黏附片、口含片、舌下片、柔性纳米脂质体或普通脂质体的喷雾剂等。2005 年，胰岛素口腔喷雾剂 Oral-1yn 在加拿大、厄瓜多尔、印度上市；我国华中科技大学药物研究所历时 8 年研制出的“胰岛素口腔喷剂”，采用磷脂和冰片做吸收促进剂，经过大量的动物试验和临床试验证明生物利用度达 20%左右。

2. 口腔黏膜给药的缺点　① 口腔给药对局部黏膜有刺激，可导致大量黏液的分泌；② 大部分药物的吸收较少，需加入吸收促进剂或酶抑制剂，因此多肽与蛋白质类药物的口腔给药系统的关键问题是选择高效低毒的吸收促进剂。

（六）直肠给药

直肠的 pH 接近中性，水解酶的活性较低；在直肠中吸收的药物也可直接进入全身循环，避免肝脏的首过效应。一般情况下，蛋白质与多肽类药物的直肠给药吸收比较少，选择适当的吸收

促进剂可以明显提高蛋白质与多肽类药物的直肠吸收。以胰岛素为例，胰岛素不加促进剂直肠给药生物利用度小于1%，加入DL-苯基胺乙酰乙酸乙酯做吸收促进剂，生物利用度可达27.5%，常用的吸收促进剂还有水杨酸、去氧胆酸钠、聚氧乙烯（PEO）、月桂基醚、*D*-甘氨酸钠等。

（七）经皮给药

由于多肽和蛋白质类药物存在相对分子质量大、亲水性强以及稳定性差的问题，而皮肤作为身体的屏障，透过性是最低的，因此解决经皮给药问题的重要课题之一是研究该类药物促透技术，开发其经皮转运系统。目前促进多肽蛋白类药物经皮转运的技术有离子导入技术、超声波导入技术、电穿孔技术、无针注射给药系统、微针给药等。利用这些技术已经对胰岛素、人生长激素、单克隆抗体、红细胞生成素、DNA疫苗等的经皮吸收进行了研究。此外，透皮给药脂质体用于蛋白类药物已有大量报道，如超声乳匀法制备的变形性脂质体，在外界水合渗透压力的作用下，能够穿透比体积小数倍的皮肤角质层间隙，在小鼠试验中取得了满意的降糖效果。

五、基因输送技术简介

（一）概述

1. 基因治疗的概念　基因治疗（gene therapy）指将人的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞以纠正基因的缺陷或者发挥治疗作用，从而达到治疗疾病目的生物医学技术。基因治疗是通过导入体内的基因产生特定的生理活性分子（如某些调节因子）而起作用，即相当于向病变部位导入一个给药系统。因此可将导入的外源基因看作广义的基因药物。

1990年，美国批准了人类第一个对遗传病进行体细胞基因治疗的方案，即将腺苷酸脱氨酶（ADA）基因导入一位4岁患有ADA基因缺陷导致严重免疫缺损的女孩的淋巴细胞中。目前，基因治疗的治疗范围已从单基因隐性疾病扩展到复杂因子决定的疾病，如肿瘤、乙型肝炎、艾滋病、帕金森病、Aizheimer综合征、脊索损伤等神经退化性疾患、心血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病等。有关专家预言“21世纪的医疗革命将取决于基因治疗的研制成功”。

2. 基因药物和载体　基因药物包括治疗基因（目的基因）、基因表达调控系统和基因传递系统。目前用于基因治疗的目的基因大约有90余种。基因治疗分为两种不同的途径，一种模式称为ex vivo途径，即将含外源基因的载体在体外导入人体自身或异体细胞，经体外细胞扩增后，再输入人体；另一种模式称为in vivo途径，是将外源基因装配于适宜的载体传递系统，直接输入人体。按不同的疾病和不同性质的治疗基因来选择不同的途径。目的基因被输送至靶细胞后，一般是通过内吞方式进入细胞，并存在于内吞小泡中，目的基因必须从内吞小泡释放进入胞浆，并最终进入细胞核中才能实现基因的表达。

3. 基因输送中的障碍　将目的基因转入真核细胞内是基因治疗的前提。DNA是超螺旋或开环结构，空间结构太大，不能主动进入细胞，必须借助一定的方法将其导入。基因治疗所遇到的困难之一是转移基因的载体本身还有缺陷，这个问题围绕着基因治疗的整个领域。此外载体在输送基因的过程中要克服两个主要的障碍：一个是载体进入机体到达靶细胞之前所遇到的障碍，包括降解酶系统、吞噬系统、调理化作用和胞外黏膜层等，称为胞外屏障；另一个屏障包括靶细胞膜、内吞小泡和细胞核膜等，称为胞内屏障。找到理想的载体是基因治疗能够进入临床的关键之一，目前，常用的基因载体可分为病毒载体与非病毒载体两大类。

（二）病毒载体

1. 病毒载体的概念　病毒载体（viral vector）是野生型病毒经改造除去致病性后得到的基因输送系统，其主要特点是转染率相对高效，但存在潜在的野生型感染、致癌性、免疫原性等毒副

作用，且受病毒自身体积的限制，装载目的基因的容量常有一定限制。

2. 制备病毒载体的方法　病毒是在漫长的自然进化过程中存活下来的，无细胞结构的，最小、最简单的生命寄生形式。一般情况下可以高效率地进入特定的细胞，表达自身蛋白，产生新的病毒粒子，因此病毒首先被改造成为基因治疗的载体。在基因治疗领域病毒载体得到广泛的应用，大约 70%的治疗方案采用病毒载体。制备病毒载体的方法：① 首先删除病毒的某些必须基因，并用外源基因（目的基因）代替病毒的非必须基因（非编码区不变），这样不单使病毒成为复制缺陷型病毒，而且也为外源基因留出空间；② 是在辅助系统（反式作用元件）的作用下，将重组载体质粒（外源基因、顺式作用元件和质粒骨架）包装到病毒壳粒中，不含任何病毒基因，不利因素是包装时需要辅助病毒参与，容易造成产品污染。

3. 病毒载体的种类　目前主要采用的病毒载体包括反转录病毒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体、疱疹病毒载体和甲病毒载体等。

（三）非病毒载体

1. 非病毒载体基因转移的方法　非病毒载体安全、无毒，装载基因的容量可控，可以克服病毒载体的很多缺陷，其使用率在逐步提高，是未来的发展方向。非病毒载体转染效率多数较低，如何提高转染率已成为基因治疗研究的热点内容。非病毒载体基因转移方法分两类：① 化学方法：借助天然的或者人工合成的化合物（DNA 载体、阳离子脂质体、阳离子聚合物、细胞靶向性载体）辅助完成基因转移；② 物理方法：借助物理力量（注射法、基因枪法、电穿孔法、超声波法等）穿透细胞膜达到基因转移的目的。

2. 非病毒载体的种类

（1）DNA 载体：又称裸 DNA（naked DNA）或质粒 DNA（plasmid DNA），是结构最简单的非病毒传递系统。

1）裸 DNA 作为基因载体的特点：① 宿主反应弱；② 易于制备；③ 不整合到宿主的 DNA 中；④ 缺乏靶向型，需要的剂量比较大；⑤ 稳定性和转染效率低；⑥ 表达时间较短且表达量不高。

2）应用：作为基因载体只能局部使用，如直接注射或用基因枪导入某些容易操作的部位（皮肤、肌肉、肝脏、支气管内、心肌或肿瘤组织内）。裸 DNA 还可用于 DNA 疫苗（外源基因为病原体的有功能的基因片段），可激发机体的细胞免疫和体液免疫，已用于 HIV、流感、肝炎和疟疾等的预防，应用前景较好。

（2）阳离子脂质体：脂质体作为载体输送基因的研究已有 20 多年，其中阳离子脂质体是基因治疗中应用最多的非病毒传递系统。

1）特点：阳离子脂质体主要由带正电荷的脂类和中性辅助脂类进行等摩尔混合，阳性电荷的脂质体与带阴性电荷的 DNA 之间可以有效地形成复合物，通过内吞作用使复合物进入细胞中。该法具有转染效率较高，无免疫原性，细胞毒性小的特点；不足之处是缺乏特异靶向性，基因表达时间短。阳离子脂质体主要用于肿瘤与肺囊性纤维化、心肌缺血等疾病的治疗。

2）给药方式：可采用注射给药（如肌内注射、瘤内注射、颅内注射等）、气管内给药、鼻黏膜给药和吸入给药等。

（3）阳离子聚合物

1）作用机制：阳离子聚合物通过电荷作用与带负电荷的 DNA 分子可以形成稳定的聚电解质复合体，通过内吞或内噬作用进入细胞，在细胞内紧密的复合物可以保护 DNA 免受核酸酶的降解。其大小可在 100nm 以下，表面带正电，有利于与靶细胞的吸附。

2）特点：这类载体的优点是安全性较好，容易制备；不足之处是缺乏靶向性，而且单独应用

时转染效率比较低。可用于基因传递的阳离子聚合物包括聚氨基酸、聚氨基化合物和星状树突体三大类。其中最常用的是聚乙烯亚胺（PEI）、聚左旋赖氨酸（PLL）等。阳离子聚合物是一种新型的非病毒类基因传递系统，在基因治疗领域中有广阔的应用前景。

（4）细胞靶向性载体：基因转染必须有选择性，体内基因治疗才能获得成功，才能避免副作用的发生。因此就如何提高非病毒载体的靶向性，将目的基因有效地输送至效应细胞进行了广泛的研究。目前关于细胞靶向性载体的研究包括受体介导的非病毒载体、含有核定位信号的非病毒载体等主动靶向传递系统以及 PEG 化靶向修饰载体/DNA 复合物、温度敏感载体、pH 敏感载体等被动靶向传递系统。

基因治疗范围的不断扩大而使其具有远大的前景。在基因的输送中非病毒载体是研究的热点，但非病毒载体较低的摄取及转染率是目前亟待解决的难题。随着药剂学靶向性技术及新型药用载体材料的不断开发，以及对非病毒载体在体内生物分布的深入研究，必将进一步促进非病毒载体的发展。

学习重点

生物技术药物制剂指采用现代生物技术方法，借助某些微生物、植物或动物来生产的药品。多肽、蛋白质和核酸类具有生物活性的大分子物质成为生物技术药物中的主要品种。多肽蛋白类药物的特点是分子量大、稳定性差，因此在制剂研究中应重点解决的是稳定性问题。处方设计中提高稳定性的方法是加入缓冲剂、增溶剂、抗吸附剂和抗凝聚剂、冻干保护剂等来稳定蛋白质，同时应控制制备的关键工艺过程。多肽蛋白类药物注射给药的新剂型包括：控释微球注射剂、脉冲式控释型注射剂、植入型注射剂；非注射途径给药包括鼻腔给药、肺部给药、口服给药、口腔给药、直肠给药、经皮给药等。

思 考 题

1. 什么是生物技术药物制剂?生物技术药物与传统的化学合成药物相比具有哪些特点?
2. 由蛋白质的结构特点说明蛋白质的不稳定性表现在哪些方面?
3. 设计多肽蛋白质类药物注射剂时,可采取的稳定化方法有哪些?
4. 蛋白多肽类药物鼻腔给药有哪些优势?
5. 开发多肽蛋白药物口服制剂应解决哪些问题?

（韩翠艳）

参考文献

毕殿洲．1999．药剂学．第 4 版．北京：人民卫生出版社
崔福德．2006．药剂学．第 6 版．北京：人民卫生出版社
崔福德．2002．药剂学．北京：中国医药科技出版社
丁力，张钧寿，游一中等．2001．药用气雾剂的替代：从 CFC 到 HFA．药学进展，25（2）：93～95
范碧亭．2004．中药药剂学．上海：上海科学技术出版社
方晓玲．2007．药剂学．北京：人民卫生出版社
盖国胜．2009．粉体工程．北京：清华大学出版社
高凌燕，屠锡德，周建平．2007．纳米粒给药系统制备的研究进展．药学与临床研究，15（3）：179～184
国家药典委员会．2010．《中国药典》．2010 年版第二部．北京：化学工业出版社
何海冰，唐星．2005．莪术油纳米乳剂的制备及制备工艺影响因素考察．沈阳药科大学学报，22（3）：164～167
何仲贵．2009．药物制剂注解．北京：人民卫生出版社
胡俊，刘玉玲．2004．载药纳米粒的研究进展．中国医药工业杂志，35（5）：310～315
江志强．2003．药物剂型和给药体系．北京：中国医药科技出版社
李向荣．2010．药剂学．杭州：浙江大学出版社
李雪梅，周雪，侯甲福等．2010．利多卡因氯己定气雾剂抛射剂替代实验．医药导报，29（11）：1477～1478
梁文权．2007．生物药剂学与药物动力学．第 3 版．北京：人民卫生出版社
刘落宪．2006．药剂学．北京：中国中医药出版社
刘明言，余根，王红．2006．中药提取液浓缩新工艺和新技术进展．中国中药杂志，31（3）：184～187
龙晓英，房志仲．2009．药剂学．北京：科学出版社
卢寿慈．1999．粉体加工技术．上海：中国轻工业出版社
陆彬．2003．药剂学．北京：中国医药科技出版社
陆彬．1998．药物新剂型与新技术．北京：人民卫生出版社
陆厚根．1998．粉体技术导论．上海：同济大学出版社
穆筱梅，梁世强．2008．脂质体的制备方法及其研究进展．时珍国医国药，19（7）：1784～1785
那伊著，童望宇等译．2006．蛋白质药物——开发与生产．北京：化学工业出版社
潘卫三．2006．工业药剂学．北京：高等教育出版社
平其能．1998．现代药剂学．北京：中国医药科技出版社
史宁，吴久鸿．2007．干粉吸入剂的研究进展．中国新药杂志，16（12）：922～925
苏德森，王思玲．2004．物理药剂学．北京：化学工业出版社
陶珍东，郑少华．2010．粉体工程与设备．北京：化学工业大学出版社
田治科，潘一斌，黄雅琴．2005．吸入粉雾剂给药装置的研究进展．中国药业，14（1）：23～24
屠锡德．2002．药剂学．第 3 版．北京：人民卫生出版社
汪国华，张文惠，陈剑．2003．丹皮酚复乳的药剂学研究．药学实践杂志，21（6）：373～374
吴梧桐．2007．实用生物制药学．北京：人民卫生出版社
悉念朱．1996．药剂学．第 3 版．北京：人民卫生出版社
徐风华，蒋雪涛．1997．单克隆抗体靶向制剂的研究进展．生物工程进展，17（5）：26～29
严永清．2006．中药现代研究的思路与方法．北京：化学工业出版社
杨明．2008．中药药剂学．上海：上海科学技术出版社
杨蕊，苏乐群，黄欣．2007．微乳在药剂学中的研究进展及应用．中国医院药学杂志，27（8）：1141～1144
张蕾，周庆华，吕鑫．2007．微乳的制备及其在中药制剂中的应用．中医药学报，35（6）：37～40
张强，武凤兰．2005．药剂学．北京：北京大学医学出版社
张汝华，毛凤斐．1998．工业药剂学．北京：中国医药科技出版社
张兆旺．2003．中药药剂学．北京：中国中医药出版社

赵杰，毛晓健，赵佳涛等. 2008. 中药脂质体的制备方法进展. 中国现代药物应用，2 (2)：96～99
周鹏举，盛齐，龚前飞. 2010. 靶向给药研究的新进展. 药学学报，45 (3)：300～306
周仕学，张鸣林. 2010. 粉体工程导论. 北京：科学出版社
朱世斌. 2001. 药品生产质量管理工程. 北京：化学工业出版社
朱迅. 2009. 医药生物技术及生物技术药物 (一). 中国医药经济技术与管理，3 (10)：45～52
G. 沃尔什著，宋海峰等译. 2006. 生物制药学. 第 2 版. 北京：化学工业出版社
Kissinger H E. 1957. Reaction kinetics in differential thermal analysis. J Anal Chem，29：1702
Suzuki S，Inoue K，Hongoh A，et al. 1997. Modulation of doxorubicin resistance in adoxorubicin-resistant humanleukaemia cell by an immuneliposome targeting transferring receptor. Cancer，76 (1)：83～89